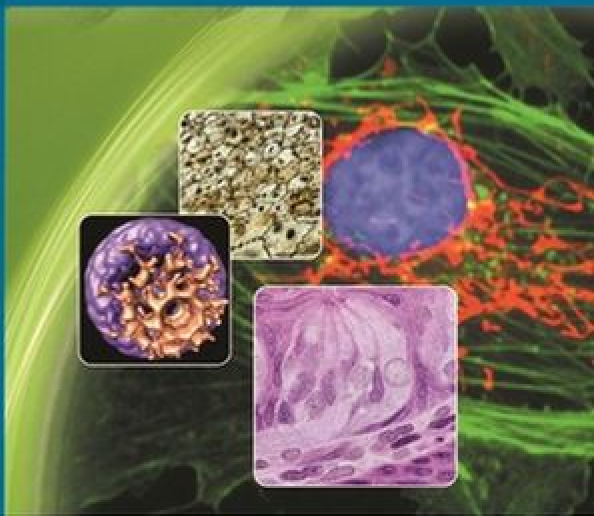
Ross • Pawlina

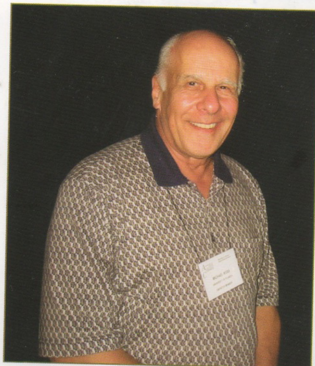
Histología

Texto y Atlas color con Biología Celular y Molecular

6ª EDICIÓN



EDITORIAL MEDICA panamericana



Michael H. Ross (1930-2009)

Histología

Texto y Atlas color con Biología Celular y Molecular

Histología

Texto y Atlas color con Biología Celular y Molecular

6ª EDICIÓN

Michael H. Ross, PhD†
Profesor Titular Emérito
Departamento de Anatomía y Biología Celular
University of Florida College of Medicine
Gainesville, Florida, Estados Unidos

Wojciech Pawlina, MD
Profesor Titular
Departamento de Anatomía
Departamento de Obstetricia y Ginecología
Decano Asistente para Innovación y Desarrollo Curricular
College of Medicine, Mayo Clinic
Rochester, Minnesota, Estados Unidos



EDITORIAL MEDICA panamericana

BUENOS AIRES - BOGOTÁ - CARACAS - MADRID - MÉXICO - PORTO ALEGRE

e-mail: info@medicapanamericana.com
www.medicapanamericana.com

Título del original en inglés
HISTOLOGY. A Text and Atlas. With Correlated Cell and Molecular Biology. Sixth Edition
Published by arrangement with Lippincott & Wilkins, Inc., EE.UU.

Traducción de
EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA, S.A.C.F.
Efectuada por el
Dr. JORGE HORACIO NEGRETE
Diploma de Honor de la Universidad del Salvador, Buenos Aires, Argentina
Profesor Asociado Adjunto en el Departamento de Anatomía y Biología Regenerativa de la Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud de la George Washington University, Washington D.C., Estados Unidos
Profesor Titular de la Cátedra de Histología y Embriología de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Católica de Cuyo, San Juan, Argentina
Profesor Titular de la Cátedra de Biología Molecular de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Católica de Cuyo, San Juan, Argentina



Visite nuestra página web:
http://www.medicapanamericana.com

ARGENTINA
Marcelo T. de Alvear 2145
(C1122AAG) Buenos Aires, Argentina
Tel.: (54-11) 4821-5520 / 2066 / Fax (54-11) 4821-1214
e-mail: info@medicapanamericana.com

COLOMBIA
Carrera 7a A Nº 69-19 - Bogotá D.C., Colombia
Tel.: (57-1) 345-4508 / 314-5014 / Fax: (57-1) 314-5015 / 345-0019
e-mail: infomp@medicapanamericana.com.co

ESPAÑA
Quintanapalla Nº 8, Planta 4ª (28050) - Madrid, España
Tel.: (34-91) 1317800 / Fax: (34-91) 4570919
e-mail: info@medicapanamericana.es

MÉXICO
Hegel Nº 141, 2° piso
Colonia Chapultepec Morales
Delegación Miguel Hidalgo - C.P. 11570 -México D.F.
Tel.: (52-55) 5250-0664 / 5262-9470 / Fax: (52-55) 2624-2827
e-mail: infomp@medicapanamericana.com.mx

VENEZUELA
Edificio Polar, Torre Oeste, Piso 6, Of. 6 C
Plaza Venezuela, Urbanización Los Caobos,
Parroquia El Recreo, Municipio Libertador, Caracas
Depto. Capital, Venezuela
Tel.: (58-212) 793-2857/6906/5985/1666 Fax: (58-212) 793-5885
e-mail: info@medicapanamericana.com.ve

ISBN: 978-950-06-0322-5

IMPRESO EN CHINA



Ross, Michael H.
Histología: texto y atlas color con biología celular y molecular / Michael H. Ross y Wojciech Pawlina. - 6a ed. - Buenos Aires: Médica Panamericana, 2012.
992 p.; 21 × 27 cm.

Traducido por: Jorge Horacio Negrete
ISBN 978-950-06-0322-5

1. Histología. I. Pawlina, Wojciech II. Jorge Horacio Negrete, trad.
CDD 611.018

Impreso en China, agosto de 2012

Esta edición está dedicada a mi esposa, **Teresa Pawlina**, que con amor, paciencia y tolerancia supo brindarme el refugio tan anhelado mientras trabajaba en este proyecto; y a mis hijos, **Conrad Pawlina** y **Stephanie Pawlina**, cuyo estímulo y entusiasmo siempre mantuvieron altos mis niveles de catecolaminas.

Prefacio

Esta sexta edición de *Histología: Texto y Atlas color con Biología Celular y Molecular* continúa con su tradición de proporcionar a los estudiantes de medicina, odontología y otras ciencias de la salud una introducción textual y visual de la histología correlacionada con la biología celular. Como en las ediciones anteriores, el libro es una combinación de "texto-atlas," dado que contiene una descripción textual estándar de los principios histológicos complementada con ilustraciones y fotografías. Además, secciones separadas de un atlas siguen a cada capítulo y contienen láminas de formato grande compuestas por microfotografías rotuladas y epígrafes detallados que hacen hincapié en los conceptos de la anatomía microscópica. *Histología: texto y atlas color* es, por ende, "dos libros en uno."

En esta edición se han realizado varios cambios importantes para tener una descripción aún más útil y alcanzar una exposición más comprensible del tema.

Biología celular y molecular actualizada. El material introducido en la quinta edición se ha actualizado para incluir los avances más recientes en biología celular y molecular. La sexta edición se enfoca en información seleccionada para ayudar al estudiante a comprender los temas de manera global. Para aplicar las sugerencias de los revisores, esta sexta edición también integra la nueva información de biología celular en varios capítulos. Por ejemplo, en el análisis sobre el sistema cardiovascular se ha añadido la biología celular de las células endoteliales; el capítulo que se ocupa del tejido epitelial ahora cuenta con una sección sobre los cilios primarios, en la cual se describen tanto su estructura como su función; el capítulo que trata sobre el tejido sanguíneo se ha complementado con una nueva nomenclatura para las células que participan en la hematopoyesis y una descripción detallada de la reacción de estallido respiratorio en los neutrófilos; en el capítulo dedicado al tejido nervioso se han añadido nueva información y nuevos diagramas de la regeneración de las fibras nerviosas y en uno de los capítulos que describen la histología del sistema digestivo se ha incorporado la biología celular de los receptores del gusto.

Innovaciones amenas para el lector. El libro se ha rediseñado intentando proporcionar un acceso más fácil a los conceptos importantes y la información esencial. En el cuerpo del texto se utiliza una fuente en color adicional. Los conceptos importantes se presentan destacados en oraciones que aparecen como encabezados introductorios. Las características de las células, los tejidos y los órganos y sus funciones, ubicaciones y otras referencias breves relevantes aparecen en la forma de listas bien diseñadas que se identifican fácilmente entre los párrafos del texto gracias a puntos grandes y color morado que preceden a cada elemento de la lista. Los términos esenciales de cada sección específica la primera vez que aparecen en el texto se presentan en una fuente más grande, realzada en rojo y muy llamativa que se destaca claramente del resto del texto en negro. El texto que contiene información médica o los últimos hallazgos de la investigación se presenta en azul, con la terminología referida a las enfermedades, los trastornos, los síntomas o los mecanismos patogénicos en una fuente más grande, también de color azul. Así, las secciones del texto que se ocupan de la clínica pueden encontrarse fácilmente dentro de cada capítulo.

Énfasis en ciertas características. Se han refinado muchos de los aspectos pedagógicos de la edición anterior y se han añadido algunos nuevos:

- Se ha incluido una cantidad mayor de cuadros para permitir que el estudiante aprenda y repase el tema sin necesidad de una memorización estricta de datos. Entre los cuadros hay uno que reseña las especializaciones de la región apical de las células epiteliales y otro que presenta las características del tejido adiposo. Muchos cuadros se han actualizado y modificado.
- Se han añadido nuevos recuadros de correlaciones clínicas y consideraciones funcionales a cada capítulo y los preexistentes se han rediseñado, actualizado, mejorado e ilustrado con nuevos diagramas y nuevas imágenes de casos clínicos. Los recuadros nuevos contienen información clínica relacionada con los síntomas, microfotografías de tejidos u órganos enfermos, breves descripciones histopatológicas y conceptos sobre el tratamiento de las enfermedades específicas. Los términos importantes se han destacado en negrita más grande. Aunque podría considerarse que estos recuadros contienen información accesoria, ésta demuestra el impacto funcional y la importancia clínica de la histología.
- En la sección de atlas que aparece al final de cada capítulo se han añadido más láminas. Varios de los recuadros de reseña de la sección de atlas ahora cuentan con microfotografías de orientación. Las láminas del atlas correspondientes al capítulo sobre tejido sanguíneo se han rediseñado totalmente para que muestren tanto las formas maduras de las células de la sangre como las etapas por las cuales pasan durante la hematopoyesis. Muchas láminas se han remplazado con otras provistas de vibrantes imágenes digitales.
- También se han añadido más figuras e ilustraciones nuevas y alrededor de un tercio de todas las figuras antiguas se han redibujado para conseguir una claridad mayor y para mejorar la

presentación conceptual. Esta sexta edición incorpora muchas microfotografías e imágenes clínicas nuevas para ilustrar la información comentada en los recuadros de correlaciones clínicas. Además, en el texto de cada uno de los capítulos se han integrado muchas microfotografías digitales de alta resolución.

- Diseño nuevo. Un diseño textual claro y vigoroso hace resaltar las ilustraciones y las fotografías nuevas y facilita el recorrido del texto aún más que en las ediciones anteriores.

Al igual que las últimas 5 ediciones, todos los cambios se realizaron teniendo en cuenta las necesidades de los estudiantes, a saber la comprensión del tema en cuestión, el aprendizaje de material actualizado y la capacidad de aplicar prácticamente los nuevos conocimientos adquiridos.

Wojciech Pawlina

Agradecimientos

Esta sexta edición de *Histología: Texto y Atlas Color, con Biología Celular y Molecular* es un reflejo de las mejoras incesantes que han sufrido las ediciones anteriores. Las modificaciones realizadas son, en su mayoría, el producto de los comentarios y las sugerencias de los estudiantes que se han tomado la molestia y el tiempo para decirnos qué les gustaba del libro y sobre todo cómo se podía mejorar para ayudarlos a entender con más facilidad el tema. La mayoría de sus comentarios y sus sugerencias se han tenido en cuenta en esta nueva edición.

Del mismo modo, muchos de nuestros colegas que dictan cursos de histología y biología celular han sido de gran ayuda para producir esta nueva edición. Varios sugirieron aumentar los comentarios clínicos, a lo que hemos respondido de la mejor manera posible dentro de las limitaciones de tamaño el libro. Otros fueron de suma ayuda al contribuir con microfotografías y sugerencias para cuadros sinópticos nuevos o para la reelaboración de los diagramas y los esquemas antiguos.

Para ser específicos, le debemos nuestra gratitud a los revisores siguientes, tanto estudiantes como profesores, que dedicaron mucho tiempo y esfuerzo con el fin de proveernos correcciones y sugerencias para el mejoramiento de la obra. Sus comentarios fueron una fuente informativa valiosa para la planificación de esta sexta edición.

Irwin Beitch, PhD
Quinnipiac University
Hamden, Connecticut, Estados Unidos

Paul B. Bell, Jr., PhD
University of Oklahoma
Norman, Oklahoma, Estados Unidos

David E. Birk, PhD
University of South Florida, College of Medicine
Tampa, Florida, Estados Unidos

Christy Bridges, PhD
Mercer University School of Medicine
Macon, Georgia, Estados Unidos

Benjamin S. Bryner, MD
University of Michigan Medical School
Ann Arbor, Michigan, Estados Unidos

Craig A. Canby, PhD
Des Moines University
Des Moines, Iowa, Estados Unidos

Stephen W. Carmichael, PhD
College of Medicine, Mayo Clinc
Rochester, Minnesota, Estados Unidos

John Clancy Jr., PhD
Loyola University Medical Center
Maywood, Illinois, Estados Unidos

Rita Collela, PhD
University of Louisville School of Medicine
Louisville, Kentucky, Estados Unidos

Iris M. Cook, PhD
State University of New York Westchester Community College
Valhalla, New York, Estados Unidos

Jolanta Durski, MD
College of Medicine, Mayo Clinic
Rochester, Minnesota, Estados Unidos

William D. Edwards, MD
College of Medicine, Mayo Clinc
Rochester, Minnesota, Estados Unidos

Bruce E. Felgenhauer, PhD
University of Louisiana at Lafayette
Lafayette, Louisiana, Estados Unidos

Amos Gona, PhD
University of Medicine & Dentistry of New Jersey
Newark, New Jersey, Estados Unidos

Ervin M. Gore, PhD
Middle Tennessee State University
Murfreesboro, Tennessee, Estados Unidos

Joseph P. Grande, MD, PhD
College of Medicine, Mayo Clinic
Rochester, Minnesota, Estados Unidos

Joseph A. Grasso, PhD
University of Connecticut Health Center
Farmington, Connecticut, Estados Unidos

Jeremy K. Gregory, MD
College of Medicine, Mayo Clinic
Rochester, Minnesota, Estados Unidos

Brian H. Hallas, PhD
New York Institute of Technology
Old Westbury, New York, Estados Unidos

Charlene Hoegler, PhD
Pace University
Pleasantville, New York, Estados Unidos

Cynthia J. M. Kane, PhD
University of Arkansas for Medical Sciences
Little Rock, Arkansas, Estados Unidos

Thomas S. King, PhD
University of Texas Health Science Center at San Antonio
San Antonio, Texas, Estados Unidos

Penprapa S. Klinkhachorn, PhD
West Virginia University
Morgantown, West Virginia, Estados Unidos

Bruce M. Koeppen, MD, PhD
University of Connecticut Health Center
Farmington, Connecticut, Estados Unidos

Beverly Kramer, PhD
University of the Witwatersrand
Johannesburg, Sudáfrica

Craig Kuehn, PhD
Western University of Health Sciences
Pomona, California, Estados Unidos

Nirusha Lachman, PhD
College of Medicine, Mayo Clinic
Rochester, Minnesota, Estados Unidos

Priti S. Lacy, PhD
Des Moines University, College of Osteopathic Medicine
Des Moines, Iowa, Estados Unidos

H. Wayne Lambert, PhD
West Virginia University
Morgantown, West Virginia, Estados Unidos

Gavin R. Lawson, PhD
Western University of Health Sciences
Bridgewater, Virginia, Estados Unidos

Susan LeDoux, PhD
University of South Alabama
Mobile, Alabama, Estados Unidos

Karen Leong, MD
Drexel University College of Medicine
Philadelphia, Pennsylvania, Estados Unidos

A. Malia Lewis, PhD
Loma Linda University
Loma Linda, California, Estados Unidos

Wilma L. Lingle, PhD
College of Medicine, Mayo Clinic
Rochester, Minnesota, Estados Unidos

Frank Liuzzi, PhD
Lake Erie College of Osteopathic Medicine
Bradenton, Florida, Estados Unidos

Donald J. Lowrie, Jr., PhD
University of Cincinnati College of Medicine
Cincinnati, Ohio, Estados Unidos

Andrew T. Mariassy, PhD
Nova Southeastern University College of Medical Sciences
Fort Lauderdale, Florida, Estados Unidos

Geoffrey W. McAuliffe, PhD
Robert Wood Johnson Medical School
Piscataway, New Jersey, Estados Unidos

Kevin J. McCarthy, PhD
Louisiana State University Health Sciences Center
Shreveport, Louisiana, Estados Unidos

David L. McWhorter, PhD
Philadelphia College of Osteopathic Medicine
Georgia Campus
Suwanee, Georgia, Estados Unidos

Joseph J. Maleszewski, PhD
College of Medicine, Mayo Clinic
Rochester, Minnesota, Estados Unidos

Fabiola Medeiros, MD
College of Medicine, Mayo Clinic
Rochester, Minnesota, Estados Unidos

William D. Meek, PhD
Oklahoma State University, College of Osteopathic Medicine
Tulsa, Oklahoma, Estados Unidos

Karuna Munjal, MD
Baylor College of Medicine
Houston, Texas, Estados Unidos

Lily J. Ning, MD
University of Medicine & Dentistry of New Jersey, New Jersey Medical School
Newark, New Jersey, Estados Unidos

Diego F. Nino, PhD
Louisiana State University Health Sciences Center, Delgado Community College
New Orleans, Louisiana, Estados Unidos

Sasha N. Noe, DO, PhD
Saint Leo University
Saint Leo, Florida, Estados Unidos

Joanne Orth, PhD
Temple University School of Medicine
Downingtown, Pennsylvania, Estados Unidos

Nalini Pather, PhD
University of New South Wales
Sidney, Australia

Tom P. Phillips, PhD
University of Missouri
Columbia, Missouri, Estados Unidos

Stephen R. Planck, PhD
Oregon Health and Science University
Portland, Oregon, Estados Unidos

Dennifield W. Player, BS
University of Florida
Gainesville, Florida, Estados Unidos

Harry H. Plymale, PhD
San Diego State University
San Diego, California, Estados Unidos

Rebecca L. Pratt, PhD
West Virginia School of Osteopathic Medicine
Lewisburg, West Virginia, Estados Unidos

Margaret Pratten, PhD
The University of Nottingham, Medical School
Nottingham, Reino Unido

Rongsun Pu, PhD
Kean University
East Brunswick, New Jersey, Estados Unidos

Romano Regazzi, PhD
Universidad de Lausanne, Facultad de Biología y Medicina
Laussane, Suiza

Mary Rheuben, PhD
Michigan State University
East Lansing, Michigan, Estados Unidos

Jeffrey L. Salisbury, PhD
College of Medicine, Mayo Clinic
Rochester, Minnesota, Estados Unidos

Young-Jin Son, PhD
Drexel University
Philadelphia, Pennsylvania, Estados Unidos

David K. Saunders, PhD
University of Northern Iowa
Cedar Falls, Iowa, Estados Unidos

John T. Soley, DVM, PhD
University of Pretoria
Pretoria, Sudáfrica

Anca M. Stefan, MD
Touro University College of Medicine
Hackensack, New Jersey, Estados Unidos

Alvin Telser, PhD
Northwestern University Medical School
Chicago, Illinois, Estados Unidos

Barry Timms, PhD
Sanford School of Medicine, University of South Dakota
Vermillion, South Dakota, Estados Unidos

James J. Tomasek, PhD
University of Oklahoma Health Science Center
Oklahoma City, Oklahoma, Estados Unidos

John Matthew Velkey, PhD
University of Michigan
Ann Arbor, Michigan, Estados Unidos

Daniel W. Visscher, MD
University of Michigan Medical School
Ann Arbor, Michigan, Estados Unidos

Anne-Marie Williams, PhD
University of Tasmania, School of Medical Sciences
Hobart, Tasmania, Australia

Joan W. Witkin, PhD
Columbia University, College of Physicians and Surgeons
New York, New York, Estados Unidos

Alexandra P. Wolanskyj, MD
College of Medicine, Mayo Clinic
Rochester, Minnesota, Estados Unidos

Robert W. Zajdel, PhD
State University of New York Upstate Medical University
Syracuse, New York, Estados Unidos

Renzo A. Zaldivar, MD
Aesthetic Facial & Ocular Plastic Surgery Center
Chapel Hill, North Carolina, Estados Unidos

Algunos colegas han realizado contribuciones a este texto que son dignas de ser destacadas. Le estamos muy agradecidos al Dr. Renzo Zaldivar del Aesthetic Facial & Ocular Plastic Surgery Center en Chapel Hill, North Carolina, Estados Unidos por proporcionarnos imágenes clínicas y contenido para varios recuadros de correlaciones clínicas para el capítulo sobre el ojo. Agradecemos también a los Dres. Fabiola Medeiros de la Mayo Clinic y Donald Lowrie, Jr., de la University of Cincinnati College of Medicine por suministrarnos preparados histológicos originales de la más alta calidad de varios órganos. Además, Todd Barnach, de la University of Florida, contribuyó de manera inestimable con el texto, las figuras y las microfotografías digitalizadas. Asimismo le agradecemos a Denny Player por su magnífica pericia técnica en lo referido a la microscopia electrónica.

Todo el arte nuevo de esta edición fue creado por Rob Duckwall y su esposa, Caitlin Duckwall, de la empresa Dragonfly Media Group Inc. (Baltimore, Maryland, Estados Unidos). Les damos nuestras más sinceras gracias por haber utilizado su gran destreza en la creación de un arte innovador y estéticamente agradable.

También queremos expresar nuestra especial gratitud a Jennifer Verbiar, nuestra editora de desarrollo en jefe, y a su antecesora Kathleen Scogna, que contribuyeron con su habilidad durante la mayor parte del proceso de desarrollo. Su capacidad para solucionar problemas y su pericia técnica fueron indispensables para llevar a buen término esta edición y sus contribuciones a la sexta edición han sido invalorables. Le damos las gracias a Arijit Biswas, el director del proyecto en MPS Limited, A Macmillan Company en Nueva Delhi, India, y a su plantel de armadores por la excelente tarea realizada en la composición de esta obra compleja y llena de desafíos. Por último, un agradecimiento especial a Crystal Taylor por su apoyo durante todo el desarrollo del libro. Le agradecemos mucho su diligencia.

Índice

capítulo 1

Técnica histológica y microscopia

GENERALIDADES DE LAS TÉCNICAS UTILIZADAS EN HISTOLOGÍA

El objetivo de un curso de histología es conducir al estudiante a comprender la microanatomía de las células, los tejidos y los órganos y a correlacionar la estructura con la función.

Las técnicas utilizadas por los histólogos son diversas en extremo. La mayor parte de los contenidos de un curso de histología se puede formular en los términos de la microscopia óptica. En la actualidad, en los trabajos prácticos de laboratorio de histología, los estudiantes utilizan **microscopios ópticos** o, cada vez con más frecuencia, se valen de la **microscopia virtual**, que consiste en un método para examinar especímenes microscópicos digitalizados en una pantalla de ordenador. Antes, la interpretación más detallada de la microanatomía se fundamentaba en la **microscopia electrónica (ME)**, tanto con el **microscopio electrónico de transmisión (MET)** como con el **microscopio electrónico de barrido (MEB)**. Hoy, el **microscopio de fuerza atómica (MFA)** también puede proveer imágenes de alta resolución comparables con las obtenidas mediante el TEM. Tanto la ME como la MFA, dado su aumento más útil y su resolución mayor, suelen ser el último paso en la adquisición de datos al que se recurre entre las muchas técnicas auxiliares de la biología celular y molecular. Estas técnicas auxiliares incluyen:

- histoquímica e histoquímica,
- inmunocitoquímica y técnicas de hibridación,
- radioautografía,
- cultivo de tejidos y órganos,
- separación de células y orgánulos por centrifugación diferencial y
- microscopios y técnicas microscópicas especializadas.

Es posible que los estudiantes se sientan distantes de estas técnicas y procedimientos experimentales porque no suele estar contemplada una experiencia directa con ellos en los programas actuales de la asignatura. Sin embargo, es importante saber algo acerca de los procedimientos especializados y de los datos que proporcionan. *En este capítulo se presenta un panorama general de estas técnicas y una explicación de cómo los datos aportados por ellas pueden ayudar al estudiante a comprender mejor la estructura y la función de las células, de los tejidos y de los órganos.*

Uno de los problemas que enfrentan los estudiantes en histología es comprender la índole de la imagen bidimensional de un pre-

parado histológico o de una microfotografía electrónica y cómo esta imagen se relaciona con la estructura tridimensional de la cual proviene. Para salvar esta brecha conceptual, primero tenemos que presentar una breve descripción de las técnicas utilizadas para preparar los cortes histológicos tanto de la microscopia óptica como de la microscopia electrónica.

PREPARACIÓN DEL TEJIDO

Tinción con hematoxilina y eosina de muestras fijadas en formalina

El corte de rutina teñido con hematoxilina y eosina es la muestra que más frecuentemente se estudia.

La caja de preparados que se entrega a cada estudiante para que examine bajo el microscopio óptico contiene, principalmente, especímenes fijados en formalina, incluidos en parafina y coloreados con hematoxilina y eosina (H-E). Casi todas las microfotografías ópticas en las secciones del atlas de este libro son de preparados de estas mismas cajas. Además, la mayor parte de las microfotografías utilizadas para ilustrar tejidos y órganos en las clases teóricas de histología y en conferencias se obtienen de estos preparados. A veces se usan otras técnicas para demostrar componentes específicos de las células y los tejidos; varias de estas técnicas se describen más adelante.

El primer paso en la preparación de una muestra de tejido u órgano es la fijación para conservar la estructura.

La **fijación**, en general obtenida mediante el empleo de sustancias químicas individuales o mezclas de estas sustancias, conserva la estructura del tejido de forma permanente para permitir el tratamiento ulterior. Las muestras tienen que sumergirse en el fijador inmediatamente después de extraerse del organismo.

La fijación se utiliza para:

- abolir el metabolismo celular,
- impedir la degradación enzimática de las células y de los tejidos por autólisis (autodigestión),
- destruir los microorganismos patógenos, como las bacterias, los hongos o los virus y
- endurecer el tejido como consecuencia de la formación de enlaces cruzados o de la desnaturalización de las moléculas proteicas.

El fijador de uso más común es la **formalina:** una solución acuosa de formaldehído al 37%, en diluciones variadas y en combinación con otras sustancias químicas y amortiguadores (*buffers*). El formaldehído preserva la estructura general de la célula y de los componentes extracelulares al reaccionar con los grupos amino de las proteínas (con mucha frecuencia forma enlaces cruzados entre residuos de lisina). Dado que el formaldehído no altera significativamente su estructura tridimensional, las proteínas mantienen su capacidad de reaccionar con anticuerpos específicos. Esta propiedad es importante en los métodos de tinción inmunocitoquímica (véase la p. 7). La solución comercial estándar de formaldehído amortiguado con fosfatos (pH 7) actúa con bastante lentitud, pero penetra bien en el tejido. Sin embargo, el formaldehído no reacciona con los lípidos y, por consiguiente, es un mal fijador de las membranas.

En el segundo paso, la muestra se dispone para su inclusión en parafina con el fin de permitir su corte.

CUADRO 1.1 Equivalencias en las medidas de longitud

1 picómetro (pm)	=	0,01 angstroms (Å)
1 angstrom	=	0,1 nanómetro (nm)
10 angstroms	=	1,0 nanómetro
1 nanómetro	=	1.000 picómetros
1.000 nanómetros	=	1,0 micrómetro (µm)
1.000 micrómetros	=	1,0 milímetro (mm)

Para poder examinar la muestra hay que infiltrarla con un **medio de inclusión** que permita realizar cortes muy delgados, de 5 a 15 µm (1 micrómetro [µm] equivale a una milésima parte de un milímetro; véase el Cuadro 1.1). Luego de la fijación, la muestra se **lava** y se **deshidrata** en una serie de soluciones alcohólicas de concentración creciente hasta alcanzar alcohol al 100%. En el paso siguiente, el **aclarado**, se utilizan solventes orgánicos como xileno o tolueno, que son miscibles tanto en alcohol como en **parafina**, para extraer el alcohol al 100% antes de la infiltración de la muestra con parafina fundida.

Cuando la parafina fundida se ha enfriado y endurecido, se empareja para formar un bloque de tamaño adecuado. Este bloque, llamado "taco", se coloca entonces en una máquina cortadora especial, el **micrótomo**, que lo corta en rebanadas finas con una cuchilla de acero. Luego, los cortes obtenidos se montan sobre portaobjetos de vidrio a los que antes se les ha añadido una pequeña cantidad de **medio de montaje** (albúmina, pineno o resinas acrílicas) para que sirva de adhesivo.

En el tercer paso, la muestra se tiñe para permitir su examen.

Dado que los cortes en parafina son incoloros, la muestra todavía no está lista para su examen bajo el microscopio óptico. Para colorear o teñir los cortes histológicos, la parafina debe disolverse y extraerse, de nuevo con xileno o tolueno, y los tejidos deben rehidratarse mediante el uso de una serie de alcoholes de concentración decreciente. Luego, el tejido sobre los portaobjetos se tiñe con **hematoxilina** en agua. Como el colorante de contraste, la **eosina**, es más soluble en alcohol que en agua, se vuelve a deshidratar la muestra en soluciones alcohólicas de concentración creciente y después se tiñe con eosina en alcohol. Los resultados de la tinción con hematoxilina sola, con eosina sola y con ambos colorantes se muestran en la Figura 1.1. Luego de la coloración, la muestra se hace pasar por xileno o tolueno y se le coloca un medio de montaje no acuoso antes de cubrirla con un cubreobjetos para lograr un preparado permanente.

Otros fijadores

La formalina no preserva todos los componentes de las células y los tejidos.

Aunque los cortes teñidos con H-E de muestras fijadas en formalina son convenientes porque dejan ver bien las características estructurales generales, no son específicos para dilucidar la composición química de los elementos constitutivos celulares. Además, muchos componentes se pierden durante la preparación de la muestra. Para retener estos componentes y estructuras hay que utilizar otros métodos de fijación. Estos métodos se fundamentan en un conocimiento sólido de la química. Por ejemplo, los alcoholes

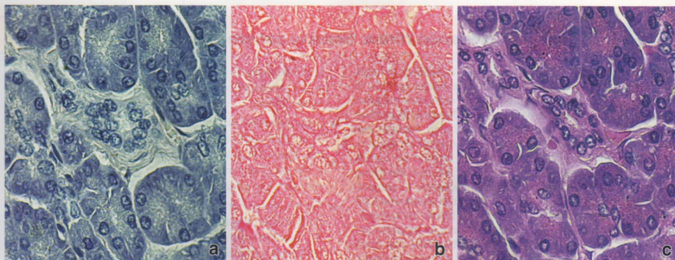


FIGURA 1.1 • **Coloración con hematoxilina y eosina (H-E).** Las tres imágenes que se presentan aquí corresponden a cortes de páncreas seriados (contiguos) para demostrar el efecto de la hematoxilina y de la eosina utilizadas solas o combinadas. **a.** En esta microfotografía se ve una coloración con hematoxilina sola. Si bien hay una tinción general de la muestra, aquellos componentes y aquellas estructuras con gran afinidad por el colorante se tiñen con una intensidad mucho mayor, por ejemplo, el DNA nuclear y el RNA citoplasmático. **b.** De manera similar, la eosina (colorante de contraste), al usarse sola, consigue una tinción general de los tejidos, como puede verse en esta microfotografía. Obsérvese, sin embargo, que los núcleos son menos conspicuos que en la muestra teñida sólo con hematoxilina. Después de que la muestra se colorea con hematoxilina, y luego de que se la prepara para su tinción con eosina en solución alcohólica, la hematoxilina que no estaba unida con firmeza se lava, y entonces la eosina tiñe aquellos componentes para los que tiene gran afinidad. **c.** En esta microfotografía pueden verse los efectos tintoriales combinados de ambos colorantes (H-E). 480 ×.

y los solventes orgánicos que se usan en las preparaciones de rutina diluyen los lípidos neutros.

Para conservar los lípidos neutros, como los de las células adiposas, deben utilizarse cortes por congelación de tejido fijado en formalina y colorantes que se disuelvan en las grasas; para conservar estructuras de la membrana hay que usar fijadores especiales con metales pesados, como permanganato y osmio, que se unan a los fosfolípidos (Recuadro 1.1). El empleo de rutina de **tetróxido de osmio** como fijador en la microscopia electrónica es la razón principal del excelente estado de conservación de las membranas en las microfotografías electrónicas.

Otras técnicas de tinción

La hematoxilina y la eosina se utilizan en histología principalmente para poner en evidencia las características estructurales.

A pesar de los méritos de la tinción con H-E, este procedimiento no permite ver adecuadamente ciertos componentes estructurales de los cortes histológicos, a saber, elastina, fibras reticulares, membranas basales y lípidos. Cuando se desea estudiar estos componentes pueden utilizarse otros métodos de tinción, en su mayoría selectivos, que incluyen la coloración con orceína y fucsina-resorcina para el material elástico y la impregnación argéntica para las fibras reticulares y las membranas basales. Pese a que el fundamento químico de muchos no siempre se comprende, estos procedimientos sirven. En cualquier caso, es más importante saber lo que el método permite observar que conocer su mecanismo íntimo de acción.

HISTOQUÍMICA Y CITOQUÍMICA

Los procedimientos químicos específicos pueden proveer información detallada acerca de la función de las células y de los componentes extracelulares de los tejidos.

Los métodos histoquímicos y citoquímicos pueden tener su fundamento en la **unión específica** de un colorante, en el uso de **anticuerpos marcados con un colorante fluorescente** dirigidos contra un componente celular en particular o en la **actividad enzimática inherente** de un elemento constitutivo de las células. Además, muchas macromoléculas presentes en las células pueden detectarse por medio de la **radioautografía**, en la cual precursores moleculares marcados radiactivamente se incorporan en las células y en los tejidos antes de la fijación. Muchos de estos procedimientos pueden usarse en preparados tanto para la microscopia óptica como para la microscopia electrónica.

Antes de comentar la química de las tinciones de rutina y de las técnicas histoquímicas y citoquímicas, convendrá describir brevemente la índole de un corte histológico común.

Composición química de las muestras histológicas

La composición química de un tejido listo para una coloración de rutina es muy diferente de la del tejido vivo.

Los componentes que perduran luego de la fijación son principalmente moléculas grandes que no se disuelven con facilidad, en especial después de aplicar el fijador. Estas moléculas grandes, en particular las que reaccionan con otras moléculas semejantes para formar complejos macromoleculares, son las que suelen conservarse en un corte histológico.

Los siguientes son ejemplos de estos complejos macromoleculares grandes:

- **nucleoproteínas,** formadas por ácidos nucleicos unidos a proteínas;
- **proteínas intracelulares del citoesqueleto,** en complejo con otras proteínas;
- **proteínas extracelulares** en grandes aglomeraciones insolubles, en las cuales moléculas vecinas semejantes se unen a través

• RECUADRO 1.1 Correlación clínica: biopsias por congelación

A veces el patólogo necesita evaluar de inmediato el tejido obtenido durante el acto quirúrgico; en especial cuando el diagnóstico patológico instantáneo puede determinar el paso siguiente en la cirugía. Hay varias indicaciones para realizar este tipo de evaluación, que se conoce como ***biopsia por congelación***. Con mucha frecuencia, un cirujano en el quirófano solicita una biopsia por congelación cuando se carece de un diagnóstico preoperatorio o cuando hay que identificar hallazgos intraoperatorios inesperados. Además, el cirujano puede querer saber si se ha extirpado toda la masa patológica dentro del límite del tejido sano y si el borde de la resección quirúrgica está libre de tejido enfermo. Las biopsias por congelación también se realizan en combinación con otros procedimientos, como la endoscopia o la biopsia con aguja fina, para confirmar si el material biópsico obtenido será útil en estudios patológicos adicionales.

Para realizar una biopsia por congelación se siguen tres pasos principales:

- Congelación de la muestra de tejido. Se congelan muestras de tejido de tamaño pequeño mediante el uso de anhídrido carbónico comprimido o mediante la inmersión en un líquido frío (isopentano) a una temperatura de -50 °C. El enfriamiento puede lograrse en una cámara refrigeradora muy eficiente. La congelación endurece el tejido y permite el corte con un micrótomo.
- Corte del tejido congelado. El corte suele realizarse dentro de un criostato (una cámara refrigerada que contiene un micrótomo). Dado que el tejido está congelado y duro, puede cortarse en rebanadas muy finas (5 a 10 mm). Luego, los cortes se montan sobre portaobjetos de vidrio.
- Tinción de los cortes. La tinción se realiza para diferenciar los núcleos celulares del resto de las estructuras del tejido. Las tinciones de uso más frecuente para las biopsias por congelación son H-E, azul de metileno (Fig. F1.1.1) y PAS.

Todo el proceso de preparación y evaluación de las biopsias por congelación puede tardar en completarse en un mínimo de 10 minutos. El tiempo total que transcurre hasta obtener resultados depende sobre todo del tiempo de transporte del tejido desde el quirófano hasta el laboratorio de patología, de la técnica histopatológica utilizada y de la experiencia del patólogo. Los hallazgos se comunican directamente al cirujano que está esperando en el quirófano.



FIGURA R1.1.1 • **Evaluación de una muestra obtenida durante el acto quirúrgico y preparada mediante la técnica de congelación. a.** En esta microfotografía se ve una muestra obtenida del intestino grueso que se preparó mediante la técnica de congelación y se tiñó con azul de metileno (biopsia por congelación). 160 ×. **b.** Parte de la muestra se fijó en formalina y se procesó con una técnica de rutina que comprende la coloración con H-E (biopsia diferida). El examen de la biopsia por congelación permitió comprobar que el tejido era normal. El diagnóstico se confirmó después mediante del examen del preparado de rutina teñido con H-E. 180 ×. (Gentileza del doctor Daniel W. Visscher.)

de enlaces cruzados, como ocurre en la formación de las fibras colágenas; y

- **complejos de fosfolípidos y proteínas (o hidratos de carbono) en las membranas.**

En su mayor parte, estas moléculas constituyen la estructura de las células y de los tejidos, dado que son los elementos morfógenos hísticos. Son la base de la organización de los tejidos visible con el microscopio.

En muchos casos, un elemento estructural es al mismo tiempo una unidad funcional. Por ejemplo, en el caso de las proteínas que forman los filamentos contráctiles de las células musculares, ellos son los componentes estructurales visibles y además participan en el proceso de contracción. El RNA del citoplasma aparece como parte de un componente estructural (ergastoplasma de las células secretoras, sustancia de Nissl de las neuronas) y al mismo tiempo es un participante activo en la síntesis de las proteínas.

Muchos componentes de los tejidos desaparecen durante la preparación de los cortes teñidos con H-E.

A pesar de que los ácidos nucleicos, las proteínas y los fosfolípidos en su mayoría se conservan en los cortes histológicos, también muchos se pierden. Las proteínas pequeñas y los ácidos nucleicos pequeños (como los RNA de transferencia) en general se pierden

durante la preparación del tejido. Como se mencionó antes, los solventes orgánicos utilizados durante la técnica histológica suelen disolver los lípidos neutros. También pueden perderse moléculas grandes, por ejemplo, al ser hidrolizadas como consecuencia del pH desfavorable de las soluciones fijadoras.

Los que siguen son ejemplos de macromoléculas que se pierden durante la fijación de rutina en fijadores acuosos:

- **glucógeno** (hidrato de carbono de almacenamiento intracelular común en el hígado y en las células musculares) y
- **proteoglucanos** y **glucosaminoglucanos** (hidratos de carbono complejos extracelulares hallados en el tejido conjuntivo).

Estas moléculas, sin embargo, pueden conservarse si se utilizan fijadores no acuosos para el glucógeno o si a la solución fijadora se le añaden agentes ligadores especiales que preserven las moléculas extracelulares con hidratos de carbono abundantes.

Los componentes solubles, iones y moléculas pequeñas también desaparecen durante la preparación de las muestras incluidas en parafina.

Metabolitos intermedios, glucosa, sodio, cloro y sustancias similares se pierden durante la preparación de las muestras de rutina que se incluyen en parafina y luego que se tiñen con H-E. Muchas de estas sustancias pueden estudiarse en preparados especiales, en ocasiones con una pérdida considerable de la integridad estructural. Estos iones y pequeñas moléculas solubles no constituyen elementos morfógenos hísticos, sino que participan en los procesos de síntesis o en las reacciones celulares. Cuando se conservan y pueden detectarse por métodos específicos aportan información valiosísima sobre el metabolismo, el transporte activo y otros procesos vitales de las células. El agua, una molécula muy versátil, participa en estas reacciones y en estos procesos, y contribuye a estabilizar la estructura macromolecular a través de enlaces de hidrógeno.

Fundamentos químicos de la coloración

Colorantes ácidos y básicos

La hematoxilina y la eosina son los colorantes de uso más frecuente en la histología.

Un **colorante ácido**, como la **eosina**, tiene una *carga neta negativa* en su parte coloreada y se describe con la fórmula general [Na^+ anilina$^-$].

Un **colorante básico**, tiene una *carga neta positiva* en su parte coloreada y se describe con la fórmula general [anilina$^+$$Cl^-$].

La **hematoxilina** no es estructuralmente un colorante básico, pero tiene propiedades tintoriales muy semejantes a las de las anilinas básicas. El color de una anilina no está relacionado con el hecho de que sea ácida o básica, como lo demuestran los ejemplos que se presentan en el Cuadro 1.2.

Los colorantes básicos reaccionan con los componentes aniónicos de las células y de los tejidos (componentes que tienen una carga neta negativa)

Entre los **componentes aniónicos** se encuentran los grupos fosfato de los ácidos nucleicos, los grupos sulfato de los glucosaminoglucanos y los grupos carboxilo de las proteínas. La capacidad de estos grupos aniónicos de reaccionar con una anilina o colorante básico se denomina **basofilia** [gr. *basis* + *philein*, 'amar'; es decir que tiene afinidad por lo básico]. Los componentes del tejido que se tiñen con la hematoxilina también exhiben basofilia.

CUADRO 1.2 Algunos colorantes básicos y ácidos

Colorante	Color
Colorantes básicos	
Verde de metilo	Verde
Azul de metileno	Azul
Pironina G	Rojo
Azul de toluidina	Azul
Colorantes ácidos	
Fucsina ácida	Rojo
Azul de anilina	Azul
Eosina	Rojo
Naranja G	Naranja

La reacción de los grupos aniónicos varía según el pH. Así:

- Con un *pH alto* (cerca de 10) los tres grupos se ionizan y quedan disponibles para la reacción con el colorante básico por medio de uniones electrostáticas.
- Con un *pH ligeramente ácido a neutro* (5 a 7) se ionizan los grupos fosfato y sulfato, y quedan disponibles para reaccionar con la anilina básica a través de uniones electrostáticas.
- Con un *pH bajo* (inferior a 4) sólo se mantienen ionizados los grupos sulfato para reaccionar con los colorantes básicos.

En consecuencia, la tinción con colorantes básicos en un pH determinado puede utilizarse para centrar el estudio en grupos aniónicos específicos y, dado que estos aniones específicos predominan en ciertas macromoléculas, la tinción sirve entonces como un indicador de estas macromoléculas.

Como ya se mencionó, la **hematoxilina** no es un colorante básico en sentido estricto. Se usa con un **mordiente** (es decir, un intermediario entre el componente del tejido y la anilina). Es por la acción del mordiente que la coloración con hematoxilina se parece a la tinción que produce un colorante básico. La unión en el **complejo tejido-mordiente-hematoxilina** no consiste en un simple enlace electrostático y cuando la hematoxilina se coloca en agua no se disocia del tejido. La hematoxilina se presta para aquellos procedimientos tintoriales en los que a ella le siguen soluciones acuosas de colorantes ácidos. Los colorantes básicos verdaderos, a diferencia de la hematoxilina, no suelen usarse en secuencias en las que la anilina básica es seguida por una anilina ácida. La anilina básica tiende entonces a disociarse del tejido durante los lavados en soluciones acuosas que se realizan entre la aplicación de ambas soluciones colorantes.

Los colorantes ácidos reaccionan con los grupos catiónicos de las células y de los tejidos; en particular, con los grupos aminoionizados de las proteínas.

La reacción de los **grupos catiónicos** con un colorante ácido recibe el nombre de **acidofilia** [lat. *acidus* + gr. *philein*, 'amar'; o sea, que tiene afinidad por lo ácido]. Las reacciones de los componentes celulares e hísticos con los colorantes ácidos no son tan específicas ni tan precisas como las reacciones con los colorantes básicos.

Aunque el enlace electrostático es el factor principal en la

unión primaria de un colorante ácido con el tejido, no es el único; debido a ello, los colorantes ácidos a veces se utilizan combinados para teñir selectivamente distintos componentes de los tejidos. Por ejemplo, en la **técnica tricrómica de Mallory**, se usan tres colorantes ácidos: azul de anilina, fucsina ácida y naranja G. Estos colorantes tiñen con selectividad el colágeno, el citoplasma en general y los eritrocitos, respectivamente. La fucsina ácida también tiñe los núcleos.

En otras técnicas con anilinas ácidas múltiples se emplea la hematoxilina para teñir primero los núcleos y luego se aplican los colorantes ácidos con el fin de teñir selectivamente el citoplasma y las fibras extracelulares. La tinción selectiva de los componentes de los tejidos por los colorantes ácidos se debe a factores relativos, como el tamaño y el grado de acumulación de las moléculas del colorante y la permeabilidad y la "densidad" del tejido.

Los colorantes básicos también pueden utilizarse combinados o secuencialmente (p. ej., verde de metilo y pironina para estudiar la síntesis y secreción de las proteínas), pero estas combinaciones no son de uso tan difundido como las de los colorantes ácidos.

Una cantidad limitada de sustancias dentro de las células y en la matriz extracelular presenta basofilia.

Entre estas sustancias se incluyen:

- **heterocromatina** y **nucléolos** del núcleo (principalmente por los grupos fosfato ionizados en los ácidos nucleicos de ambos),
- **componentes citoplasmáticos** como el ergastoplasma (también por los grupos fosfato ionizados en el RNA ribosómico) y
- **material extracelular** como los hidratos de carbono complejos de la matriz cartilaginosa (por los grupos sulfato ionizados).

La tinción con colorantes ácidos es menos específica, pero más sustancias dentro de las células y en la matriz extracelular presentan acidofilia.

Estas sustancias comprenden:

- la mayor parte de los **filamentos citoplasmáticos,** en especial los de las células musculares,
- la mayoría de los **componentes membranosos intracelulares** y una gran parte del citoplasma no especializado de otro modo y
- la mayor parte de las **fibras extracelulares** (principalmente por los grupos amino ionizados).

Metacromasia

Ciertos colorantes básicos reaccionan con componentes hísticos que hacen cambiar su color normal del azul al rojo o al púrpura; esta modificación de la absorbancia se denomina *metacromasia.*

El mecanismo subyacente para la **metacromasia** es la presencia de **polianiones** en el tejido. Cuando estos tejidos se tiñen con una solución colorante básica concentrada, como la de **azul de toluidina**, las moléculas de la anilina están suficientemente cerca como para formar aglomeraciones diméricas y poliméricas. Las propiedades de absorción de estas aglomeraciones son diferentes de las de las moléculas de colorante individuales no aglomeradas.

Las estructuras de las células y de los tejidos con una alta concentración de grupos sulfato y fosfato ionizados, como la sustancia fundamental del cartílago, los gránulos de heparina de los mastocitos y el retículo endoplasmático rugoso de los plasmocitos, exhiben metacromasia. En consecuencia, el azul de toluidina se verá púrpura o rojo cuando tiña estos componentes.

Grupos aldehído y el reactivo de Schiff

La capacidad de la fucsina básica decolorada (reactivo de Schiff) para reaccionar con los grupos aldehído trae como consecuencia la aparición de un color rojo distintivo, que es la base de las reacciones de PAS (ácido peryódico-reactivo de Schiff) y de Feulgen.

La **reacción de PAS (ácido peryódico-reactivo de Schiff)** tiñe hidratos de carbono y macromoléculas con abundancia de hidratos de carbono. Se usa para detectar glucógeno en las células, moco en varios tipos de células y tejidos, la membrana basal subyacente a los epitelios y las fibras reticulares del tejido conjuntivo. La **reacción de Feulgen**, que comprende la hidrólisis ácida débil con HCl, se utiliza para teñir DNA.

La reacción de PAS tiene como fundamento lo siguiente:

- Los anillos de las hexosas (hidratos de carbono) poseen carbonos contiguos, cada uno de ellos con un grupo hidroxilo (–OH).
- Las hexosaminas de los glucosaminoglucanos también poseen carbonos contiguos, pero con alternancia de grupos hidroxilo (–OH) y grupos amino ($-NH_2$).
- El ácido peryódico rompe la unión entre estos átomos de carbono contiguos y forma grupos aldehído.
- Estos grupos aldehído reaccionan con el reactivo de Schiff para dar un color púrpura intenso distintivo.

La tinción con PAS de la membrana basal (Fig. 1.2) y las fibras reticulares tiene su fundamento en el contenido o la asociación de proteoglucanos (hidratos de carbono complejos asociados con un centro de proteína). Esta tinción es una alternativa a las técnicas de impregnación argéntica, que también tienen como base la reacción con las moléculas de sacáridos de los proteoglucanos.

La reacción de Feulgen separa las purinas de las desoxirribosas del DNA por medio de una hidrólisis ácida débil; los anillos de monosacárido entonces se abren y se forman grupos aldehído. De nuevo,



FIGURA 1.2 • **Microfotografía de tejido renal teñido con la técnica de PAS.** Esta técnica histoquímica sirve para demostrar y localizar hidratos de carbono y macromoléculas con hidratos de carbono abundantes. Las membranas basales son PAS positivas, según es obvio por su coloración rojo púrpura intensa. Los túbulos renales (*T*) se encuentran bien delineados por la membrana basal teñida que los rodea. Los capilares glomerulares (*C*) y el epitelio de la cápsula de Bowman (*BC*) también poseen membranas basales PAS positivas. 360 ×.

• RECUADRO 1.2 Consideraciones funcionales: microespectrofotometría de Feulgen

La **microespectrofotometría de Feulgen** es una técnica que fue ideada para el estudio de los aumentos del DNA en las células en desarrollo y para analizar la *ploidía*, es decir, la cantidad de veces que está multiplicado el contenido normal del DNA en una célula (se dice que una célula somática normal que no se está dividiendo es *diploide*; en cambio, los espermatozoides o los óvulos son *haploides*). Dos técnicas, la **citometría estática** para cortes de tejido y la **citometría de flujo** para células aisladas, se utilizan para cuantificar el DNA nuclear. La técnica de la citometría estática de cortes de tumores teñidos con el método de Feulgen se vale de la microespectrofotometría acoplada a un sistema de visualización digital para cuantificar la absorción de luz con una longitud de onda de 560 nm por parte de las células y de las aglomeraciones celulares. En cambio, la técnica de la citometría de flujo utiliza instrumentos capaces de rastrear sólo células individuales que fluyen ante un detector en un medio líquido. Esta técnica permite el análisis cuantitativo rápido de una célula individual sobre la base de la medición de la luz fluorescente emitida.

En la actualidad, la microespectrofotometría de Feulgen se utiliza para estudiar cambios en el contenido del DNA de las células en división que se están diferenciando. También se usa en clínica para analizar la cantidad cromosómica anormal (es decir, los patrones de ploidía) en las células neoplásicas malignas. Se dice que las células malignas que exhiben mayoritariamente un patrón diploide están bien diferenciadas y que los tumores con estos tipos de células tienen un pronóstico mejor que los mismos cánceres con células *aneuploides* (con múltiplos no enteros de la cantidad haploide de DNA) o tetraploides.

La microespectrofotometría de Feulgen ha sido de particular utilidad en estudios de adenocarcinomas (tumores del epitelio glandular) específicos, cáncer mamario, cáncer de riñón, cánceres colónicos y de otras partes del tubo digestivo, cáncer del endometrio (mucosa del útero) y cáncer ovárico.

Es una de las herramientas más valiosas que los patólogos utilizan para evaluar la potencialidad metastásica de estos tumores y para tomar decisiones pronósticas o terapéuticas.

son los grupos aldehído de formación reciente los que reaccionan con el reactivo de Schiff para dar el color rojo púrpura característico. La reacción del reactivo de Schiff con el DNA es **estequiométrica**, lo que significa que el producto de esta reacción puede medirse y es proporcional a la cantidad de DNA. Por consiguiente, esta reacción puede usarse en métodos espectrofotométricos para cuantificar el DNA en el núcleo de una célula. El RNA no se tiñe con el reactivo de Schiff porque no tiene desoxirribosa.

Digestión enzimática

La digestión enzimática de un corte adyacente a otro teñido para identificar un componente específico (como glucógeno, DNA o RNA) puede ser útil para confirmar la identidad del material que se tiñe.

El material intracelular que se tiñe con la reacción de PAS puede identificarse como glucógeno mediante el tratamiento previo de los cortes con diastasa o amilasa. La falta de tinción después de este tratamiento identifica con positividad que el material teñido es glucógeno.

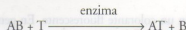
De un modo similar, el pretratamiento de los cortes histológicos con desoxirribonucleasa (DNAsa) evitará la tinción con Feulgen en esos cortes, y el tratamiento de muestras de epitelios secretores de proteínas con ribonucleasa (RNAsa) impedirá la tinción del ergastoplasma con los colorantes básicos.

Histoquímica enzimática

Las técnicas histoquímicas también se utilizan para identificar y localizar enzimas en células y tejidos.

Para localizar enzimas en los cortes histológicos debe tenerse especial cuidado durante la fijación para que se preserve la actividad enzimática. La fijación aldehídica débil suele ser el método preferido. En estos procedimientos se detecta el producto de reacción de la actividad enzimática y no la enzima propiamente dicha. En general se usa un **reactivo de captura**, que puede ser un colorante o un metal pesado, para atrapar o fijar el producto de reacción de la enzima mediante precipitación en el sitio de la reacción.

En una reacción típica para detectar una enzima hidrolítica, el corte histológico se coloca en una solución que contiene un sustrato (AB) y un agente de atrapamiento (T) que precipitará uno de los productos como sigue:



$$AB + T \xrightarrow{\text{enzima}} AT + B$$

donde AT es el producto final atrapado y B es el sustrato hidrolizado.

Mediante el uso de este tipo de técnicas se pudo equiparar el lisosoma, identificado por primera vez en estudios celulares de centrifugación diferencial con un componente vacuolar visible en las microfotografías electrónicas. En los tejidos sometidos a una fijación débil las hidrolasas ácidas y las esterasas contenidas en los lisosomas reaccionan con un sustrato adecuado. La mezcla reactiva también contiene iones de plomo para precipitar, por ejemplo, fosfato de plomo derivado de la acción de la fosfatasa ácida. Luego el producto de reacción precipitado puede verse tanto con microscopia óptica como con microscopia electrónica.

Se han desarrollado procedimientos histoquímicos similares para microscopia óptica y electrónica con el fin de demostrar fosfatasa alcalina, adenosina trifosfatasas (ATPasas) de varios tipos (incluida la Na^+/K^+-ATPasa, que es el fundamento enzimático de la bomba de sodio en células y tejidos), diversas esterasas y muchas enzimas respiratorias (Fig. 1.3).

Inmunocitoquímica

La especificidad de la reacción entre el antígeno y el anticuerpo es el fundamento de la inmunocitoquímica.

Los **anticuerpos** (también llamados **inmunoglobulinas**) son glucoproteínas producidas por células específicas del sistema inmunitario en respuesta a una proteína extraña o **antígeno**. En el laboratorio, los anticuerpos pueden purificarse de la sangre y conjugar-

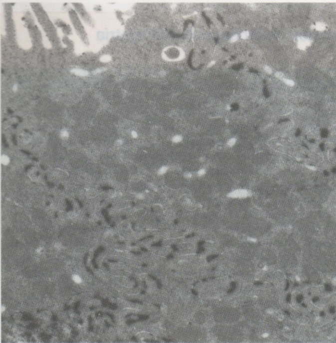


FIGURA 1.3 • **Procedimiento histoquímico para la localización de la ATPasa en la membrana de las células epiteliales de la vesícula biliar de un conejo en la microscopia electrónica.** Las *regiones oscuras* que se ven en la microfotografía electrónica señalan la localización de la enzima ATPasa. Esta enzima se detecta en la membrana plasmática de las regiones laterales de las células epiteliales, lo cual concuerda con la ubicación de las bombas de sodio. Estas células epiteliales realizan un transporte activo de moléculas a través de la membrana plasmática. 26.000 ×.

se (asociarse) con un colorante fluorescente. En general, los **colorantes fluorescentes (fluorocromos)** son sustancias químicas que absorben luz de longitudes de onda diferentes (p. ej., luz ultravioleta) y luego emiten luz visible de una longitud de onda específica (p. ej., verde, amarillo, rojo).

La **fluoresceína** (el colorante de uso más frecuente) absorbe la luz ultravioleta y emite luz verde. Los anticuerpos conjugados con fluoresceína pueden aplicarse a cortes de tejido (tanto los obtenidos por congelación como provenientes de muestras sometidas a una fijación leve) sobre portaobjetos de vidrio para localizar un antígeno en las células y en los tejidos.

La reacción del anticuerpo con el antígeno luego puede examinarse y fotografiarse con un microscopio de fluorescencia o con un microscopio confocal que produce una reconstrucción tridimensional del tejido examinado (Fig. 1.4).

En la inmunocitoquímica se utilizan dos tipos de anticuerpos: anticuerpos policlonales (producidos por animales inmunizados) y anticuerpos monoclonales (producidos por líneas celulares productoras de anticuerpos inmortalizadas de duplicación continua).

En un procedimiento típico, una proteína específica, como la actina, se aísla a partir de las células musculares de una especie (p. ej., rata) y se inyecta en la circulación de otra especie (p. ej., conejo). En el conejo inmunizado, el sistema inmunitario reconoce como antígenos extraños las moléculas de actina de la rata. Este reconocimiento desencadena una cascada de reacciones inmunológicas que comprende muchos grupos (clones) de células inmunitarias llamadas **linfocitos B**. La clonación de los linfocitos B conduce finalmente a la producción de anticuerpos antiactina. En conjunto, estos **anticuerpos policlonales** son mezclas de anticuerpos diferentes producidos por muchos clones de linfocitos B, donde cada clon reconoce una región diferente de la molécula de actina. Luego, estos anticuerpos se extraen de la sangre, se purifican y se conjugan con un colorante fluorescente.

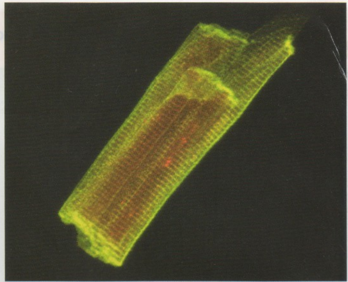


FIGURA 1.4 • **Imagen de microscopia confocal de una célula muscular cardíaca de rata.** Esta imagen se obtuvo con el microscopio confocal mediante el uso de la técnica de inmunofluorescencia indirecta. Se utilizaron dos anticuerpos primarios. El primer anticuerpo primario reconoce un transportador de lactato específico (MCT1) y se detecta con un anticuerpo secundario conjugado con rodamina (*rojo*). El segundo anticuerpo primario está dirigido contra la proteína transmembrana CD147, que tiene una asociación estrecha con el MCT1. Este anticuerpo se detectó mediante un anticuerpo secundario marcado con fluoresceína (*verde*). El color *amarillo* aparece en los sitios en los que los dos anticuerpos secundarios marcados tienen exactamente la misma localización (es decir, colocalizan) dentro de la célula muscular cardíaca. Esta imagen tridimensional muestra que ambas proteínas están distribuidas en la superficie de la célula muscular, mientras que el transportador de lactato solo aparece profundo con respecto a la membrana plasmática. (Gentileza de los doctores Andrew P. Halestrap y Catherine Heddle.)

En la actualidad, pueden usarse para la detección de moléculas de actina en los tejidos o las células de la rata. Si hay actina en una célula o en un tejido, como un fibroblasto del tejido conjuntivo, el anticuerpo marcado con fluoresceína se le une y la reacción puede verse con el microscopio de fluorescencia.

Los **anticuerpos monoclonales** (Recuadro 1.3) son los sintetizados por una **línea celular productora de anticuerpos** compuesta por un solo grupo (clon) de linfocitos B idénticos. El clon individual que se convierte en una línea celular se obtiene de un sujeto con **mieloma múltiple**, un tumor derivado de un solo plasmocito productor de anticuerpos. **Los sujetos con mieloma múltiple producen una población grande de anticuerpos homogéneos idénticos con una especificidad idéntica contra un antígeno.**

Para producir anticuerpos monoclonales contra un antígeno específico, se inmuniza un ratón o una rata con ese antígeno. Luego se aíslan del tejido linfático (bazo o ganglios linfáticos) del animal los linfocitos B activados y se fusionan con la línea celular de mie-

• RECUADRO 1.3 Correlación clínica: anticuerpos monoclonales en medicina

En la actualidad, los **anticuerpos monoclonales** son de uso muy difundido en las técnicas de inmunocitoquímica y también tienen muchas aplicaciones clínicas. Los anticuerpos monoclonales conjugados con compuestos radiactivos se utilizan para detectar y diagnosticar metástasis tumorales en patología, para diferenciar subtipos de tumores y sus etapas de diferenciación y, en el diagnóstico de las enfermedades infecciosas, para identificar los microorganismos en la sangre y en los líquidos písticos. En estudios clínicos recientes, se han usado anticuerpos monoclonales conjugados con inmunotoxinas, agentes quimioterápicos y radioisótopos para entregar agentes terapéuticos a células tumorales específicas del organismo.

loma. Esta fusión produce un **hibridoma**: una línea celular secretora de un anticuerpo individual inmortalizada.

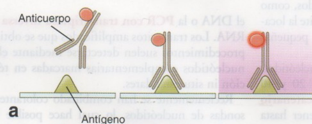
Para obtener anticuerpos monoclonales contra moléculas de actina de rata, por ejemplo, los linfocitos B de los órganos linfáticos de conejos inmunizados tienen que fusionarse con células de mieloma.

Para localizar un antígeno diana o blanco en células y tejidos, se utilizan métodos inmunocitoquímicos tanto directos como indirectos.

La técnica de inmunocitoquímica más antigua que se utiliza para identificar la distribución de un antígeno dentro de las células y de los tejidos se conoce como **inmunofluorescencia directa**. Esta técnica se vale de un **anticuerpo primario** (policlonal o monoclonal) marcado con fluorocromo, que reacciona con el antígeno dentro de la muestra (Fig. 1.5a). Es un procedimiento de un solo paso y comprende un solo anticuerpo marcado. La visualización de las estructuras no es ideal a causa de la poca intensidad de la emisión de la señal. Dada la sensibilidad subóptima, los métodos de inmunofluorescencia directa están siendo reemplazados cada vez más por los métodos indirectos.

La **inmunofluorescencia indirecta** provee una sensibilidad mucho mayor que los métodos directos y con frecuencia recibe el nombre de "técnica del emparedado" o "de la capa doble". En lugar de conjugar un fluorocromo con un anticuerpo (primario) específico dirigido contra el antígeno de interés (p. ej., una molécula de actina de rata), el fluorocromo se conjuga con un **anticuerpo secundario** dirigido contra el anticuerpo primario (p. ej., un anticuerpo de cabra antirrata; Fig. 1.5b). Por consiguiente, cuando la fluoresceína se conjuga directamente con el anticuerpo primario específico, el método es directo; cuando la fluoresceína se conjuga con un anticuerpo secundario, el método es indirecto.

El método indirecto aumenta considerablemente la señal fluorescente emitida por el tejido. Una ventaja adicional del método de marcaje indirecto es que un solo anticuerpo secundario puede usarse para localizar la unión histoespecífica de varios anticuerpos primarios diferentes (Fig. 1.6). Para los estudios microscópicos, el anticuerpo secundario puede conjugarse con colorantes fluorescen-



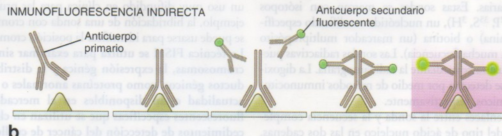


FIGURA 1.5 • Inmunofluorescencia directa e indirecta. a. En la inmunofluorescencia directa, un anticuerpo primario marcado con un fluorocromo reacciona con un antígeno específico dentro de la muestra de tejido. Luego, las estructuras marcadas se examinan con el microscopio de fluorescencia, en el cual una longitud de onda excitadora (por lo general, luz ultravioleta) desencadena la emisión de otra longitud de onda. La longitud de onda depende de la índole del fluorocromo utilizado para marcar el anticuerpo. **b.** El método indirecto comprende dos procesos. Primero, los anticuerpos primarios específicos reaccionan con el antígeno de interés. Segundo, los anticuerpos secundarios, que están marcados con fluorocromo, reaccionan con los anticuerpos primarios. La apariencia de las estructuras marcadas dentro del tejido es la misma en ambos métodos y para verlas se necesita un microscopio de fluorescencia.

tes distintos de modo que, en el mismo corte de tejido, aparezcan marcas múltiples (véase la Fig. 1.4).

Las desventajas de la inmunofluorescencia indirecta son que es cara, que requiere mucho trabajo y que no se adapta con facilidad a los procedimientos automatizados.

También es posible conjugar anticuerpos policlonales o monoclonales con otras sustancias, como enzimas (p. ej., peroxidasa de rábano), que convierten sustratos incoloros en un producto insoluble de un color específico que se precipita en el sitio de la reacción enzimática. La tinción resultante de este **método de inmunoperoxidasa** puede verse en el microscopio óptico (Recuadro 1.4) con técnicas inmunocitoquímicas directas o indirectas.

En otra variante, con la molécula de anticuerpo, puede conjugarse oro coloidal o ferritina (una molécula que contiene hierro). Estos marcadores pueden verse directamente con el microscopio electrónico.

Técnicas de hibridación

La hibridación es un método para localizar RNA mensajero (mRNA) o DNA mediante la hibridación de la secuencia de interés con una sonda de nucleótidos de secuencia complementaria.

En general, el término **hibridación** describe la capacidad de las moléculas monocatenarias de DNA o RNA de interaccionar (hibridarse) con secuencias complementarias. En el laboratorio la hibridación necesita el aislamiento del DNA o del RNA, que luego se mezcla con una secuencia de nucleótidos complementaria, llamada **sonda de nucleótidos**. Con mucha frecuencia, los híbridos se detectan mediante el uso de una marca radiactiva adherida a uno de los componentes del híbrido.

La unión de la sonda y la secuencia puede ocurrir en una solución o en una membrana de nitrocelulosa. En la **hibridación in situ**, la unión de la sonda de nucleótidos a la secuencia de DNA o RNA de interés se realiza dentro de las células o los tejidos, como células de cultivo o embriones enteros. Esta técnica permite la localización de secuencias de nucleótidos específicas tan pequeñas como 10 o 20 copias de mRNA o DNA por célula.

En la hibridación in situ se utilizan varias sondas de nucleótidos. Las **sondas de oligonucleótidos** pueden tener entre 20 y 40 nucleótidos como mínimo. Las **sondas de DNA monocatenario** o **bicatenario** son mucho más largas y pueden contener hasta 1.000 nucleótidos.

Para la localización específica de mRNA se utilizan **sondas de RNA** complementarias. Estas sondas se marcan con isótopos radiactivos (p. ej., ^{32}P, ^{35}S, ^{3}H), un nucleótido modificado específicamente (digoxigenina) o biotina (un marcador multipropósito covalente usado con mucha frecuencia). Las sondas radiactivas pueden detectarse y visualizarse mediante la radioautografía. La digoxigenina y la biotina se detectan por medio de métodos inmunocitoquímicos y citoquímicos, respectivamente.

La fuerza de los enlaces entre la sonda y la secuencia complementaria depende del tipo de ácido nucleico en las dos cadenas. Un enlace más fuerte se forma entre una sonda de DNA y una cadena de DNA complementaria, y el más débil lo hace entre una sonda de RNA y una cadena de RNA complementaria. Si se espera que una muestra de tejido contenga una cantidad muy pequeña de mRNA o un transcrito vírico, puede usarse la amplificación de la **reacción en cadena de la polimerasa (PCR)** para

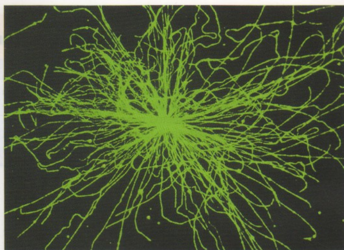


FIGURA 1.6 • Microtúbulos vistos con técnicas inmunocitoquímicas. El comportamiento de los microtúbulos (elementos del citoesqueleto) obtenidos de células de tumores mamarios humanos puede estudiarse in vitro mediante la cuantificación de su actividad de nucleación, que es iniciada por el centrosoma. Esta imagen se obtuvo con el microscopio de fluorescencia. Mediante el uso de técnicas de inmunofluorescencia indirecta, los microtúbulos se marcaron con una mezcla de anticuerpos monoclonales antitubulina α y antitubulina β (anticuerpos primarios) y se hicieron visibles por la acción de anticuerpos secundarios conjugados con el colorante fluoresceína (inmunoglobulina G de cabra antirratón unida a isotiocianato de fluoresceína). La reacción antígeno-anticuerpo realizada directamente sobre el cubreobjetos de vidrio, permitió ver las moléculas de tubulina responsables de la formación de los más de 120 microtúbulos que aparecen en esta imagen. Estos microtúbulos se originan en el centríolo y se extienden desde él unos 20 a 25 μm para adquirir una distribución radial uniforme. 1.400 ×. (Microfotografía gentileza de las doctoras Wilma L. Lingle y Vivian A. Negron.)

el DNA o la **PCR con transcriptasa inversa (RT-PCR)** para el RNA. Los transcritos amplificados que se obtienen durante estos procedimientos suelen detectarse mediante el uso de sondas de nucleótidos complementarias marcadas en técnicas de hibridación in situ estándares.

Recientemente se han combinado colorantes fluorescentes con sondas de nucleótidos, lo cual hace posible la visualización de muchas sondas al mismo tiempo (Fig. 1.7). Esta técnica, llamada **técnica de hibridación in situ con fluorescencia (FISH)**, tiene un uso muy difundido en clínica para las pruebas genéticas. Por ejemplo, la hibridación de una sonda con cromosomas en metafase puede usarse para identificar la posición cromosómica de un gen. **La técnica FISH se utiliza para examinar simultáneamente los cromosomas, la expresión génica y la distribución de los productos génicos, como proteínas anormales o patológicas. En la actualidad están disponibles en el mercado muchas sondas fluorescentes específicas que se utilizan en clínica para los procedimientos de detección del cáncer de cuello uterino y para la detección de células infectadas con el HIV. La técnica FISH también puede usarse para examinar los cromosomas de los linfocitos de los astronautas con el fin de calcular la dosis de radiación absorbida por ellos durante su estadía en el espacio. La frecuencia de las translocaciones cromosómicas en los linfocitos es proporcional a la dosis de radiación absorbida.**

• RECUADRO 1.4 Uso correcto del microscopio óptico

Esta introducción breve al uso correcto del microscopio óptico está dirigida a aquellos estudiantes que usarán el microscopio para el examen de rutina de los preparados histológicos. Si el comentario siguiente parece elemental, sólo se debe a que, con mucha frecuencia, quienes usan el microscopio no lo hacen aprovechando todas sus ventajas. A pesar del equipo sofisticado de que disponemos en la actualidad y de su uso muy difundido, en muchos casos se carece de la instrucción formal necesaria sobre cómo debe emplearse el microscopio óptico.

Los sistemas ópticos costosos y muy corregidos sólo pueden funcionar de forma óptima cuando los trayectos de los haces de iluminación y de observación están centrados y tienen un ajuste correcto. El uso de ajustes y alineamientos adecuados contribuirá sustancialmente al reconocimiento de detalles muy diminutos de la muestra y a la manifestación fidedigna de los colores para la visión directa o mediante la microfotografía.

La **iluminación Köhler** es una de las claves de la buena microscopia y está incorporada en el diseño de prácticamente todos los microscopios modernos que se usan en laboratorios o para la investigación. En la Figura F1.4.1 se ilustran los dos trayectos de los rayos luminosos y todos los controles de ajuste de un microscopio moderno y ésta deberá emplearse como guía al seguir las instrucciones que se dan a continuación para obtener una iluminación adecuada en el microscopio.

Los **ajustes necesarios** para conseguir una buena iluminación Köhler son pocos y sencillos:

- Se enfoca la muestra.
- Se cierra el diafragma de campo.
- Se enfoca el condensador moviéndolo hacia arriba o hacia abajo hasta que el contorno de su diafragma de campo aparezca bien nítido (en foco).
- Se centra el diafragma de campo con los controles de centrado de la subplatina (donde está el condensador). Luego se abre el diafragma de campo hasta que el haz luminoso cubra todo el campo observado.
- Se retira el ocular (o se usa un telescopio de centrado o un accesorio telescópico de fase si se dispone de ellos) y se observa la pupila de salida del objetivo. Así se verá un campo circular iluminado cuyo radio es directamente proporcional a la apertura numérica del objetivo. A medida que se cierra el diafragma del condensador, su contorno aparecerá dentro de este campo circular. Para la mayor parte de los preparados teñidos, el diafragma del condensador debe cerrarse hasta cubrir aproximadamente dos tercios de la apertura del objetivo. El resultado de este ajuste es la avenencia máxima entre la resolución y el contraste (que no es más que la diferencia de intensidades entre las regiones claras y oscuras de la muestra).

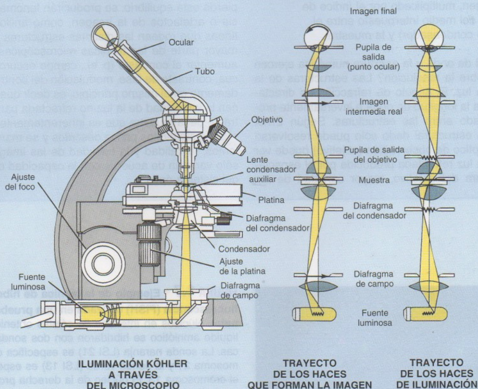


FIGURA F1.4.1 Diagrama de un microscopio óptico típico. Este dibujo muestra un corte transversal del microscopio, sus componentes funcionales y el trayecto de la luz. (Gentileza de Carl Zeiss, Inc., Thornwood, NY, EE.UU.)

(Continúa)

Si se ponen en práctica estos cinco consejos simples, la imagen obtenida será la mejor que permita la óptica del microscopio. Ahora veamos por qué.

Primero, ¿por qué ajustamos el diafragma de campo para cubrir sólo el campo observado? El iluminar un campo más grande que el sistema óptico puede “ver” sólo conduce a reflexiones internas o a una pérdida de luz, lo cual trae como consecuencia más “ruido” o una disminución del contraste de la imagen.

Segundo, ¿por qué se pone énfasis en el ajuste del diafragma del condensador o, en otras palabras, la apertura de iluminación? Este diafragma ejerce gran influencia sobre la resolución y el contraste con que se pueden observar ciertos detalles de la muestra.

Para la mayoría de las aplicaciones prácticas, la resolución está determinada por la ecuación

$$d = \frac{\lambda}{AN_{objetivo} + AN_{condensador}}$$

donde

d = es la distancia entre los puntos del detalle resuelto (en nm),

λ = es la longitud de onda de la luz utilizada (verde = 540 nm),

AN = es la apertura numérica o seno de la mitad del ángulo limitado por los rayos más periféricos que, partiendo de un punto cualquiera del objeto, penetran en el objetivo (o condensador) y contribuyen a la formación de la imagen, multiplicado por el índice de refracción del medio interpuesto entre el objetivo (o condensador) y la muestra.

¿Cómo la longitud de onda y la apertura numérica ejercen influencia directa sobre la resolución? Las estructuras de la muestra refractan la luz. El ángulo de refracción es directamente proporcional a la longitud de onda e inversamente proporcional al espaciado entre las estructuras. Según Ernst Abbé, un espaciado estructural dado sólo puede resolverse cuando el sistema óptico de observación (objetivo) puede ver cierta cantidad de la luz refractada producida por el espaciado. A mayor apertura del objetivo, mayor cantidad de luz refractada participa en la formación de la imagen, con lo que se resuelven detalles menores y las imágenes son más nítidas.

Nuestra fórmula sencilla, sin embargo, demuestra que la apertura del condensador es tan importante como la apertura del objetivo. Y esto es lógico si se considera el ángulo de refracción de un haz oblicuo o uno de apertura mayor. Este ángulo se mantiene esencialmente constante, pero se le presenta al objetivo de manera tal que puede ser captado con facilidad.

¿Cómo afecta el contraste el ajuste de la apertura? En teoría, lo más cercano a la transferencia real de contraste entre la muestra y la imagen se obtendría por la interacción (interferencia) entre los rayos no refractados y todos aquellos refractados.

Para la transferencia de contraste entre transmisión total y absorción completa en una muestra, la relación de intensidad entre la luz refractada y la no refractada tendría que ser 1:1 para obtener una interferencia destructiva total (negro) o una interferencia constructiva total (blanco). Cuando la apertura del condensador es igual a la apertura del objetivo, la luz no refractada penetra en el objetivo con intensidad completa, pero la luz refractada sólo puede hacerlo parcialmente, lo cual produce una disminución del contraste. En otras palabras, cerrando la apertura del condensador hasta los dos tercios de la apertura del objetivo se consigue una relación de intensidad entre la luz refractada y la no refractada que se acerca a 1:1 y, en consecuencia, optimiza el contraste. Si se cierra la apertura del condensador (o se baja el condensador) y se pierde este equilibrio, se producirán fenómenos de interferencia o artefactos de la imagen, como anillos de refracción o líneas que rodean las distintas estructuras de la muestra. La mayor parte de las técnicas microscópicas empleadas para aumentar el contraste (p. ej., campo oscuro, iluminación oblicua, contraste de fase, modulación del contraste) tiene su fundamento en el mismo principio, es decir que suprimen o reducen la intensidad de la luz no refractada para mejorar un contraste de la muestra que es inherentemente bajo.

Si se siguen los pasos descritos y se mantienen limpias las lentes, la calidad y la fidelidad de las imágenes observadas sólo variarán de acuerdo con la capacidad de funcionamiento del sistema óptico.

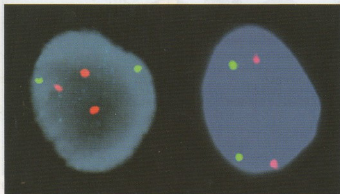


FIGURA 1.7 • **Ejemplo de la técnica de hibridación in situ con fluorescencia (FISH) utilizada en una prueba de detección prenatal.** Núcleos en interfase de células obtenidas de muestras de líquido amniótico se hibridaron con dos sondas de DNA específicas. La sonda naranja (LSI 21) es específica de locus para el cromosoma 21 y la sonda verde (LSI 13) es específica de locus para el cromosoma 13. El núcleo de la derecha proviene de una muestra de líquido amniótico normal y exhibe dos señales verdes y dos naranjas, lo que indica que hay dos copias de los cromosomas 13 y 21, respectivamente. El núcleo de la izquierda posee tres señales naranjas, lo que indica una trisomía del cromosoma 21 (síndrome de Down). El DNA se ha teñido de azul con un colorante de contraste inespecífico (DAPI) para tornar visible el núcleo. 1.250 ×. (Gentileza del doctor Robert B. Jenkins.)

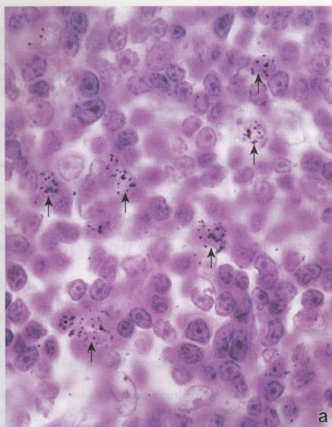




FIGURA 1.8 • Ejemplos de radioautografía en microscopia óptica y electrónica. a. Microfotografía de un corte de ganglio linfático de un animal al que se le administró timidina tritiada (^{3}H). En algunas de las células, se ven aglomeraciones de gránulos de plata metálica con el aspecto de pequeñas partículas negras (*flechas*). Estas células han sintetizado DNA en preparación para la división celular y han incorporado la [^{3}H]timidina en el DNA recién formado. Con el tiempo, las partículas radiactivas de baja energía emitidas por la [^{3}H]timidina chocan contra los cristales de haluro de plata de una emulsión fotográfica que cubre la muestra (exposición) y crean una imagen latente (como hace la luz al incidir sobre la película de una cámara de fotos). Durante el revelado del portaobjetos cubierto con la emulsión, la imagen latente, que no es otra cosa que el haluro de plata activado, se hace visible porque la sal se reduce a plata metálica, la cual aparece como gránulos negros en el examen microscópico. 1.200 ×. (Preparado original gentileza del doctor Ernst Kallenbach.) **b.** Radioautografía microscópica electrónica de la región apical de una célula absortiva intestinal. Para realizar este estudio a un animal se le inyectó ^{125}I unido a factor de crecimiento nervioso (NGF) y la muestra de tejido se extrajo 1 hora después. Luego se preparó de manera semejante a la que se utiliza para la microscopia óptica. El tamaño relativamente pequeño de los gránulos de plata contribuye a la localización precisa de los complejos ^{125}I-NGF. Obsérvese que los gránulos de plata se concentran en las invaginaciones apicales (*inv*) y en las siluetas tubulares endosómicas tempranas (*tub*). 32.000 ×. (Microfotografía electrónica gentileza de la doctora Marian R. Neutra.)

Radioautografía

La radioautografía utiliza una emulsión fotográfica la cual se coloca sobre un corte histológico para localizar material radiactivo en los tejidos.

Muchos precursores moleculares pequeños de moléculas más grandes (como los aminoácidos, que integran las proteínas, y los nucleótidos, que forman los ácidos nucleicos) pueden marcarse mediante la incorporación de un átomo radiactivo o de varios en su estructura molecular. Luego se investiga la radiactividad para detectar las moléculas más grandes en las células y los tejidos. Las moléculas precursoras marcadas pueden inyectarse en animales vivos o introducirse en células u órganos de cultivo. De este modo se ha estudiado la síntesis del DNA y la ulterior división celular, la síntesis y la secreción de las proteínas por las células y la ubicación de los productos de síntesis dentro de las células y en la matriz extracelular.

Los cortes de las muestras que han incorporado el material radiactivo se montan en portaobjetos. En la oscuridad el portaobjetos suele sumergirse brevemente en una emulsión fotográfica fundida de manera que se forme una delgada película fotográfica sobre su superficie. Luego de la exposición adecuada en una cámara oscura, (en general, durante días a semanas), la emulsión expuesta se revela con las técnicas fotográficas comunes, y el portaobjetos con la muestra se preserva siempre sellándolo con un cubreobjetos. Los preparados se pueden teñir antes de la exposición y el revelado o después. Mediante este procedimiento se exponen y se revelan los gránulos de plata en la emulsión sobre las moléculas marcadas radiactivamente, los cuales aparecen como puntos oscuros en el sitio de emisión radiactiva cuando la muestra se examina con el microscopio óptico (Fig. 1.8a).

Estos gránulos pueden usarse sencillamente como indicadores de la localización de una sustancia o pueden contarse para proporcionar información semicuantitativa acerca de la cantidad de una sustancia dada en un sitio específico. Por ejemplo, después de inyectar timidina tritiada a un animal, las células que han incorporado

CUADRO 1.3 Resolución del ojo en comparación con la de los microscopios

Distancia entre los puntos que se resuelven	
Ojo humano	0,2 mm
Microscopio óptico de campo claro	0,2 µm
MEB	2,5 nm
MET	
En la teoría	0,05 nm
En la práctica	1,0 nm
Microscopio de fuerza atómica	50 pm

este nucleótido en su DNA antes de dividirse pero que todavía no han sufrido la mitosis tendrán alrededor del doble de gránulos de plata sobre sus núcleos que las células que se han dividido después de incorporar el nucleótido marcado.

La radioautografía también puede practicarse sobre cortes finos de material incluido en plástico para su observación con el microscopio electrónico. En esencia, se usan las mismas técnicas pero, como ocurre con todos los métodos de preparación para el MET, los procedimientos son mucho más delicados y difíciles; no obstante, también consiguen una resolución mucho mayor y una detección más precisa (Fig. 1.8b).

MICROSCOPIA

Microscopia óptica

Un microscopio, ya sea simple (una sola lente) o compuesto (lentes múltiples), es un instrumento que aumenta el tamaño de una imagen y permite ver más detalles de lo que sería posible a simple vista. El microscopio más sencillo es una lupa o un par de gafas o anteojos para leer.

El poder de resolución del ojo humano (o sea, la distancia que debe haber entre dos objetos para que se vean separados y que no parezcan uno solo, 0,2 mm) está determinado por el espacio que hay entre las células fotorreceptoras contiguas de la retina. La función de un microscopio es la de ampliar una imagen hasta un grado en el cual la retina pueda resolver la información que, de otro modo, estaría por debajo de su límite de resolución. En el Cuadro 1.3 se compara la resolución del ojo humano con la de diversos microscopios.

El poder de resolución es la capacidad de una lente o sistema óptico del microscopio de producir imágenes separadas de objetos que están muy cerca uno de otro.

La **resolución** depende no sólo del sistema óptico sino también de la longitud de onda de la luz y de otros factores, como el espesor de la muestra, la calidad de su fijación y la intensidad con que está teñida. Con una luz cuya longitud de onda fuese de 540 nm (véase el Cuadro 1.1) –luz proveniente de un filtro verde para la cual el ojo es muy sensible–, y con lentes objetivo y condensador adecuadas, la máxima resolución alcanzable por un microscopio de campo claro sería de 0,2 µm (véase el Recuadro 1.4, en la p. 12, para una descripción del método para calcularla). Ésta es la resolución teórica y, como ya se mencionó, depende de que todas las condiciones sean óptimas. *La lente ocular aumenta la imagen producida por la lente objetivo, pero no puede aumentar la resolución.*

En la investigación biológica moderna se dispone de diversos microscopios ópticos para el uso general o especializado. Sus diferencias radican principalmente en factores como la longitud de onda con que se ilumina la muestra, en la alteración física de la luz que llega a la muestra o que emana de ella y en los procesos analíticos específicos que puedan aplicarse a la imagen final.

A continuación se presenta una breve descripción de estos instrumentos y sus aplicaciones.

El microscopio utilizado por la mayor parte de los estudiantes e investigadores es el microscopio de campo claro.

El microscopio de campo claro es el descendiente directo de los microscopios que se usaban en el siglo XIX e iniciaron la primera gran era de investigación histológica. En esencia, los componentes de microscopio de campo claro (Fig. 1.9) son los siguientes:

- **fuente luminosa** para la iluminación de la muestra (p. ej., una lámpara en la subplatina),
- **lente condensador** para enfocar el haz de luz a la altura de la muestra,
- **platina** sobre la que se coloca el portaobjetos,
- **lente objetivo** para recoger la luz que ha atravesado la muestra y
- **lente ocular** (o un par de lentes oculares en los microscopios binoculares, que son de uso más común) a través de la cual se puede examinar directamente la imagen formada por la lente objetivo.

Para que la muestra pueda verse con el microscopio óptico de campo claro, tiene que ser suficientemente fina para que la luz pase a través de ella. Aunque cierta cantidad de luz es absorbida al atravesar la muestra, el sistema óptico del microscopio de campo claro no produce un grado de contraste útil en los cortes no teñidos. Por este motivo, se utilizan las diversas técnicas de coloración que se comentaron antes.

Examen de un preparado histológico con el microscopio óptico

Los órganos son tridimensionales, mientras que los cortes histológicos tan sólo tienen dos dimensiones.

Como se comentó en la sección sobre "Preparación de los tejidos," toda muestra de tejido preparada para su examen microscópico óptico tiene que cortarse en rebanadas muy finas. En consecuencia, de una muestra de tejido, que originalmente es tridimensional se obtienen cortes bidimensionales. Uno de los desafíos mayores con los que se enfrentan los estudiantes que utilizan el microscopio para estudiar la histología es tratar de reconstruir mentalmente la tercera dimensión "faltante."

Por ejemplo, en la Figura 1.10 se ilustran cortes en planos diferentes a través de una naranja. Obsérvese que cada superficie de corte (indicada por una línea de puntos) de la naranja entera exhibe tamaños y patrones estructurales diferentes según la orientación del corte. Por consiguiente, al examinar un corte dado a través de la naranja, es importante ser capaz de reconstruir mentalmente la organización de la estructura y de sus partes constitutivas. También se muestra un ejemplo de una estructura histológica, en este caso un corpúsculo renal, según aparece en los planos de cortes diferentes (Fig. 1.10). Obsérvense las grandes diferencias en cada corte del corpúsculo renal. Mediante el examen de varios de estos cortes bidi-

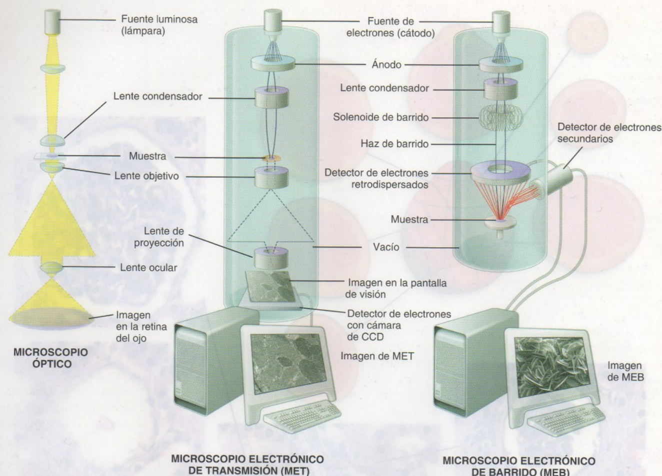


FIGURA 1.9 • **Diagramas comparativos de la formación de la imagen en diferentes tipos de microscopios.** El microscopio óptico (*a la izquierda*) se presenta como si estuviera invertido; el microscopio electrónico de transmisión (MET) aparece *en el medio* y el microscopio electrónico de barrido (MEB) se ilustra *a la derecha*. Obsérvese que tanto en el MET como en el MEB las muestras deben mantenerse en un medio de gran vacío (10^{-4} a 10^{-7} Pa).

mensionales es posible imaginar la configuración tridimensional de la estructura examinada.

En todas las etapas de la preparación de los tejidos pueden generarse artefactos en los preparados histológicos.

Para la realización de un preparado histológico se necesita seguir una serie de pasos que comienzan con la recolección de la muestra y termina con la colocación del cubreobjetos. En cada paso puede introducirse un **artefacto** (un error en el proceso de preparación). Por lo general, los artefactos que aparecen en el preparado terminado están vinculados con la metodología, con el equipo o con los reactivos usados durante la preparación. La poca pureza de las sustancias químicas y de los reactivos utilizados en el proceso (fijadores, reactivos y colorantes), las imperfecciones en la ejecución de la metodología (intervalos de fijación, deshidratación, inclusión y coloración demasiado cortos o demasiado largos o descuidos en el montaje o en la colocación del cubreobjetos) o el equipo inadecuado (un micrótomo con una cuchilla desafilada) pueden producir artefactos en el preparado final. Es importante que los estudiantes adviertan que no todos los preparados de su colección son perfectos y que estén familiarizados con los artefactos más frecuentes.

Otros sistemas ópticos

Además del microscopio de campo claro, que se usa habitualmente para el examen de rutina de los preparados histológicos, en los laboratorios clínicos y de investigación se aplican otros sistema ópticos, los cuales se describen a continuación. Algunos se utilizan para aumentar el contraste sin necesidad de teñir (como el microscopio de contraste de fase); otros están diseñados para ver las estructuras mediante el uso de técnicas especiales como la inmunofluorescencia (microscopios de fluorescencia y confocal).

El microscopio de contraste de fase permite el examen de células y tejidos no teñidos y es de especial utilidad para estudiar células vivas.

El **microscopio de contraste de fase** aprovecha las pequeñas diferencias en el índice de refracción que hay en las diferentes partes de una muestra de células o tejidos. La luz que atraviesa regiones de índice de refracción mayor (regiones más densas) se refracta y queda fuera de fase con respecto al haz luminoso principal que ha pasado por la muestra. El microscopio de contraste de fase añade otras longitudes de onda cuya salida de fase se ha inducido mediante una serie de anillos ópticos en las lentes condensador y objetivo; con lo cual, en esencia, se cancela la amplitud de la porción del haz refractada inicialmente y se produce contraste en la imagen. Las

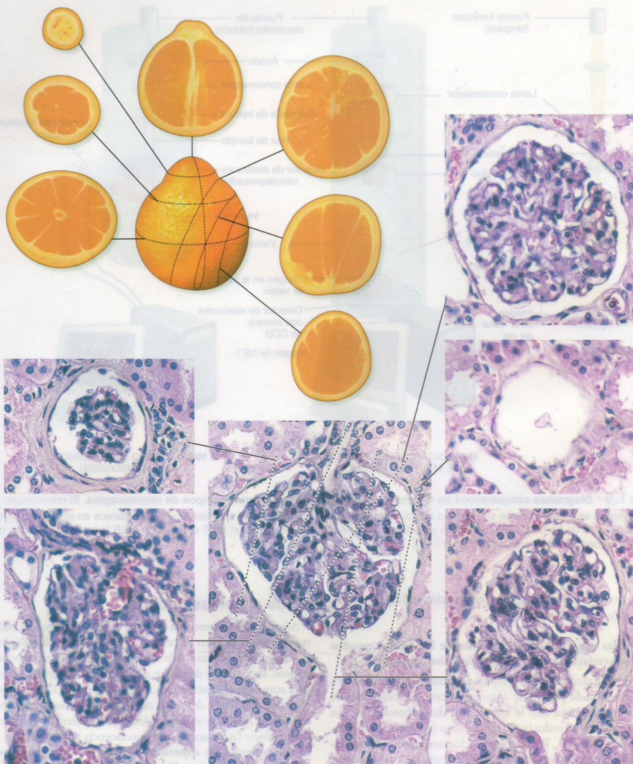


FIGURA 1.10 • Ejemplo de cortes de una naranja y de un corpúsculo renal. Las líneas de puntos dibujadas sobre la naranja entera indican el plano del corte que está en relación con cada una de las superficies seccionadas. De un modo similar, los cortes diferentes a través de un corpúsculo renal, que también es una estructura esferoidal, exhiben diferencias en cuanto a su aspecto. El tamaño y el aspecto de la estructura interna son un reflejo del plano del corte.

partes oscuras de la imagen corresponden a las regiones densas de la muestra, mientras que las partes claras corresponden a las regiones menos densas. El microscopio de contraste de fase sirve, por ende, para examinar células y tejidos vivos, como los de cultivo; también se usa mucho para estudiar cortes semifinos no teñidos (de alrededor de 0,5 μm) de material incluido en plástico.

Dos modificaciones del microscopio de contraste de fase son el **microscopio de interferencia**, que también permite cuantificar masa hística, y el **microscopio de interferencia diferencial** (con óptica de Nomarski), que es de especial utilidad para evaluar las propiedades de la superficie de las células y de otras muestras biológicas.

En la microscopia de campo oscuro la lente objetivo no capta luz directa proveniente de la fuente luminosa.

En el **microscopio de campo oscuro**, sólo los rayos de luz refractados por las estructuras de la muestra penetran en el objetivo. Para lograr esto, el microscopio de campo oscuro está provisto de un condensador especial que ilumina el preparado con mucha intensidad y de forma muy oblicua. Así, el campo se ve oscuro y sobre él se destacan pequeñas partículas de la muestra que reflejan parte de la luz y que aparecen brillantes.

El efecto es semejante al que producen las partículas de polvo en el haz luminoso de un proyector de diapositivas cuando la habitación está oscura. La luz reflejada por las partículas de polvo alcanza la retina del ojo y eso permite verlas como puntos brillantes.

La resolución del microscopio de campo oscuro no puede ser mejor que la del microscopio de campo claro, dado que ambos usan luz de la misma longitud de onda. No obstante, como consecuencia del mayor contraste obtenido, en las imágenes de campo oscuro pueden detectarse partículas individuales más pequeñas.

El microscopio de campo oscuro se utiliza para examinar preparados radioautográficos, en los cuales los gránulos de plata revelados aparecen blancos sobre un fondo oscuro.

En clínica, la microscopia de campo oscuro se aplica para la detección de cristales en la orina –como los de oxalato o de ácido úrico–, y para la identificación de bacterias específicas como las espiroquetas; en particular, *Treponema pallidum*: el microorganismo causante de la sífilis, una enfermedad de transmisión sexual.

El microscopio de fluorescencia aprovecha la capacidad de ciertas moléculas de fluorescer bajo la luz ultravioleta.

Una molécula que fluorece emite luz de longitudes de onda dentro del espectro visible cuando es expuesta a una fuente de luz ultravioleta (UV). El **microscopio de fluorescencia** se utiliza para la detección de moléculas con fluorescencia natural (autofluorescencia), como la vitamina A y algunos neurotransmisores. Sin embargo, dado que las moléculas autofluorescentes no son muchas, la aplicación principal de este microscopio consiste en estudiar la fluorescencia secundaria, como cuando se quiere detectar antígenos o anticuerpos en las técnicas de inmunocitoquímica (véase la Fig. 1.6). Las moléculas fluorescentes específicas también pueden inyectarse en un animal o directamente en las células, y luego usarse como marcadores. Estos métodos han demostrado utilidad en el estudio de las uniones intercelulares (del tipo de los nexos), en la investigación del trayecto de las fibras nerviosas en neurobiología, y en la detección de marcadores fluorescentes del crecimiento de los tejidos mineralizados.

Entre la fuente luminosa UV y la muestra se colocan varios filtros para producir luz monocromática (de una sola longitud de onda) o cuasimonocromática (longitud de onda de banda estrecha). Un segundo conjunto de filtros colocados entre la muestra y el objetivo permite que sólo la estrecha banda de longitud de onda de la fluorescencia llegue al ojo, a una emulsión fotográfica o a otro procesador analítico.

El microscopio confocal de barrido combina componentes de un microscopio óptico de campo claro con un sistema de barrido para disecar ópticamente una muestra.

El **microscopio confocal de barrido** permite la visualización de una muestra biológica en tres dimensiones. Las dos lentes del microscopio confocal (objetivo y fototubo) están alineadas perfectamente para enfocar la luz proveniente del punto focal de una lente en el punto focal de la otra lente. La diferencia princi-

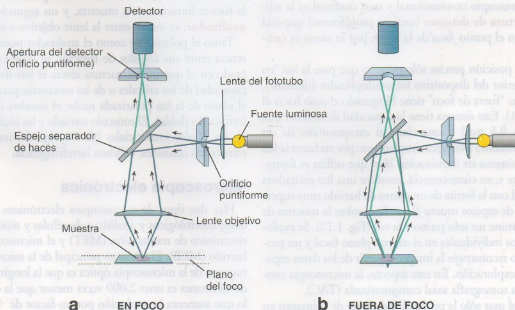


FIGURA 1.11 • Diagrama de la luz emitida "en foco" y "fuera de foco" en el microscopio confocal. a. Este diagrama muestra el trayecto del haz láser y de la luz emitida cuando la estructura formadora de imágenes está directamente en el foco de la lente. La pantalla con un orificio puntiforme al otro lado del sistema óptico del microscopio confocal permite que la luz de la estructura en foco atraviese el orificio. Luego, programas informáticos traducen la luz en una imagen. Dado que el punto focal de la lente objetivo del microscopio forma una imagen nítida a la altura en la que está el orificio puntiforme, estos dos puntos reciben el nombre de *puntos confocales*. **b.** Este diagrama muestra el trayecto del haz láser y de la luz emitida, que está fuera de foco en relación con el orificio puntiforme. En consecuencia, la luz de la muestra bloqueada por el orificio nunca se detecta.

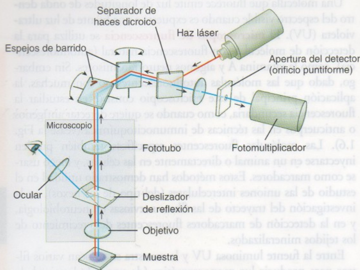


FIGURA 1.12 • Estructura del microscopio confocal y diagrama del trayecto de los rayos. La fuente luminosa del microscopio confocal es un generador láser. El haz láser (línea roja) que se dirige hacia la muestra de tejido primero atraviesa un separador de haces dicroico y luego pasa por dos espejos de barrido móviles; estos espejos barren el haz láser por la muestra en las coordenadas *x* e *y*. Por último, el haz láser entra en el microscopio y atraviesa su sistema óptico para iluminar la muestra de tejido que se desea examinar. La luz emitida por la muestra de tejido iluminada (línea azul) retorna por el sistema óptico del microscopio, pasa por ambos espejos de barrido, atraviesa el separador de haces y se enfoca en el orificio puntiforme. La luz que atraviesa este orificio es captada y registrada por el dispositivo detector conectado a un ordenador que forma la imagen, un pixel a la vez.

pal entre un microscopio convencional y uno confocal es la adición de una **apertura de detector** (orificio puntiforme) que está en *con*junción con el punto *focal* de la lente; por lo tanto es **confocal**.

Este orificio de posición precisa sólo permite que pase la luz "en foco" hacia el interior del dispositivo fotomultiplicador (detector), mientras que la luz "fuera de foco" tiene bloqueado el paso hacia el detector (Fig. 1.11). Este sistema tiene la capacidad de obtener una resolución (0,2 a 0,5 μm) y una claridad excepcionales de un corte fino de una muestra biológica simplemente por rechazar la luz fuera de foco. El sistema de iluminación láser que utiliza es fuertemente convergente y, en consecuencia, produce una luz excitadora de gran intensidad con la forma de un punto de barrido muy superficial. Un sistema de espejos mueve el haz láser sobre la muestra de manera que se ilumine un solo punto a la vez (Fig. 1.12). Se exploran muchos puntos individuales en el mismo plano focal y un programa informático reconstruye la imagen a partir de los datos registrados durante la exploración. En este aspecto, la microscopia confocal se parece a la tomografía axial computarizada (TAC).

Por otra parte, al usar sólo la profundidad escasa de la imagen en foco es posible crear imágenes múltiples de distintas profundidades de la muestra. Literalmente se puede así disecar capa por capa todo el espesor de la muestra. También es posible utilizar el ordenador para hacer reconstrucciones tridimensionales de una serie de estas imágenes. Dado que cada imagen individual de profundidades específicas dentro de la muestra es muy nítida, la imagen tridimensional resultante tiene iguales características de nitidez. Además, una vez que el ordenador ha armado cada una de las imágenes de los cortes, la reconstrucción tridimensional puede rotarse y verse desde cualquier ángulo que se desee (véase la Fig. 1.4).

El microcopio de luz ultravioleta utiliza lentes de cuarzo con una fuente de luz ultravioleta.

La imagen en el **microscopio de luz ultravioleta (UV)** depende de la absorción de la luz UV por las moléculas de la muestra. La fuente UV tiene una longitud de onda aproximada de 200 nm, por lo que este microscopio puede alcanzar una resolución de 0,1 μm. En principio, la microscopia UV tiene un funcionamiento semejante al de un espectrofotómetro, pero los resultados se registran en una placa fotográfica. La muestra no puede inspeccionarse directamente a través de un ocular porque la luz UV no es visible y lesiona el ojo.

La microscopia de luz UV es útil para detectar ácidos nucleicos; en especial, las purinas y las pirimidinas, que son las bases nitrogenadas de los nucleótidos. También es de utilidad para detectar las proteínas que contienen ciertos aminoácidos. Mediante el uso de una iluminación con longitudes de onda específicas, es común que, a través del microscopio UV, se realicen procedimientos espectrofotométricos para determinar cuantitativamente el DNA y el RNA en células individuales. **Como se describe en el Recuadro 1.2 de la página 7,** **la microespectrofotometría de Feulgen se utiliza en clínica para evaluar el grado de ploidía (múltiplos de la cantidad normal de DNA) en los cortes de tumores.**

El microscopio de polarización tiene su fundamento en el hecho de que las moléculas o los conjuntos de moléculas muy bien ordenados pueden rotar el ángulo del plano en que vibra la luz polarizada.

El **microscopio de polarización** o **de luz polarizada** es una simple modificación del microscopio óptico de campo claro en la cual un filtro de polarización, llamado **polarizador**, se coloca entre la fuente luminosa y la muestra, y un segundo filtro, llamado el **analizador**, se instala entre la lente objetivo y el observador.

Tanto el polarizador como el analizador pueden rotarse; la diferencia entre sus ángulos de rotación se utiliza para determinar el grado en el que una estructura afecta el haz de luz polarizada. La capacidad de los cristales o de las sustancias paracristalinas de rotar el plano de la luz polarizada recibe el nombre de **birrefringencia** (refracción doble). El músculo estriado y las inclusiones cristaloides en las células intersticiales (de Leydig) del testículo, entre otras estructuras comunes, exhiben birrefringencia.

Microscopia electrónica

Hay dos tipos de microscopios electrónicos que proporcionan datos morfológicos y analíticos de células y tejidos: el microscopio electrónico de transmisión (MET) y el microscopio electrónico de barrido (MEB). El adelanto principal de la microscopia electrónica respecto de la microscopia óptica es que la longitud de onda del haz de electrones es unas 2.000 veces menor que la del haz de luz, con lo que aumenta la resolución por un factor de 10^3.

El MET utiliza la interacción de un haz de electrones con la muestra para producir una imagen.

La "óptica" del MET es, en principio, similar a la del microscopio óptico (véase la Fig. 1.9), excepto que el microscopio electrónico de transmisión utiliza un haz de electrones en lugar de un haz de luz.

El principio del microscopio es el siguiente:

- Una fuente (**cátodo**, **cañón de electrones**) como es un filamento de tungsteno calentado que emite electrones.
- Los electrones son atraídos hacia un **ánodo**.
- Una diferencia eléctrica entre el cátodo y el ánodo imparte a los electrones un voltaje de aceleración de entre 20.000 y 200.000 voltios, con lo que se genera un **haz de electrones**.
- Este haz de electrones atraviesa luego una serie de **lentes electromagnéticas** que cumplen la misma función que las lentes de cristal de un microscopio óptico.

La **lente condensador** da forma al **haz de electrones** que alcanza el plano de la muestra y cambia su diámetro. Entonces, el haz que ha atravesado la muestra es enfocado y aumentado por una **lente objetivo** para después volver a ser aumentado por una **lente proyector** o más. La imagen final se mira en una **pantalla fosforescente** o se captura en una **placa fotográfica**. Las partes de la muestra que han sido atravesadas por los electrones aparecen claras; las partes que han absorbido y dispersado los electrones a causa de su densidad inherente o de la adición de metales pesados durante la preparación aparecen oscuras. Con frecuencia por arriba o por debajo de la pantalla visora se coloca un detector de electrones con un receptor sensible a la luz, como puede ser un **dispositivo acoplado a cargas (CCD)**, para ver la imagen en tiempo real en un monitor. Esto permite archivar sin complicaciones las imágenes o los vídeos en formato digital en ordenadores.

La preparación de las muestras para la microscopia electrónica de transmisión es similar a la de la microscopia óptica, excepto por la necesidad de métodos más refinados.

Los principios utilizados en la preparación de los cortes para su examen con el MET son, en esencia, los mismos que los que son válidos para la microscopia óptica, pero con la restricción adicional de que, en cada paso, se debe trabajar con muestras 3 a 4 veces menores o más delgadas que las habituales para la microscopia óptica. El MET, cuyo haz de electrones tiene una longitud de onda de alrededor de 0,1 nm, posee una resolución teórica de 0,05 nm.

Dada la excepcional resolución del MET, la calidad de la fijación (es decir, el grado de conservación de la estructura subcelular) tiene que ser la mejor que se pueda conseguir.

La preparación de rutina de las muestras para la microscopia electrónica de transmisión comienza con la fijación en glutaraldehído seguida por un enjuague en una solución amortiguadora (*buffer*) y la fijación con tetróxido de osmio.

El **glutaraldehído**, un dialdehído, preserva las proteínas al establecer enlaces cruzados entre ellas; el **tetróxido de osmio** reacciona con los lípidos; en particular, los fosfolípidos. El osmio también imparte densidad electrónica a las estructuras celulares e hísticas porque es un metal pesado, lo cual mejora la formación ulterior de la imagen en el MET.

Lo ideal sería que los tejidos se perfundieran con glutaraldehído amortiguado antes de extirparse del animal. Pero lo más común es que para el MET se fijen piezas de no más de 1 mm^3 (muy pequeñas si se comparan con las piezas para el microscopio óptico, que pueden medirse en centímetros). El proceso de deshidratación es el mismo que para la microscopia óptica y el tejido se infiltra con una resina monomérica; en general, una **resina epoxi**, que luego se polimeriza.

El tejido incluido en plástico se corta en micrótomos de diseño especial que usan cuchillas de diamante.

Dado el poder de penetración limitado de los electrones, el espesor de los cortes para la microscopia electrónica de transmisión de rutina oscila entre 50 nm y no más de 150 nm. A causa de que los abrasivos utilizados para afilar las cuchillas de acero dejan rayas inaceptables en los cortes para el MET, en lugar de ellas se usan **cuchillas de diamante** con un afilado casi perfecto. Los cortes obtenidos con la cuchilla de diamante son demasiado finos para manipularlos; se hacen flotar desde el borde de la cuchilla hacia la superficie de una cubeta llena de líquido y se recogen sobre rejillas de cobre revestido en plástico. Las rejillas o grillas poseen de 50 a 400 orificios por pulgada o ranuras especiales para ver cortes seriados. El haz de electrones atraviesa primero los orificios en la rejilla de cobre y después la muestra, y luego la imagen se enfoca en la pantalla visora, en el CCD o en película fotográfica.

La tinción de rutina de los cortes para la microscopia electrónica de transmisión es necesaria para aumentar el contraste inherente, de manera que los detalles de la estructura celular sean fáciles de ver y de fotografiar.

En general, los cortes para la microscopia electrónica de transmisión se tiñen mediante la adición a la muestra de materiales de gran densidad, como los iones de metales pesados. Los **iones de metales pesados** pueden unirse a los tejidos durante la fijación o la deshidratación o por la inmersión de los cortes, una vez realizados, en soluciones de estos iones. El **tetróxido de osmio**, usado de rutina como fijador, se une a los componentes fosfolipídicos de las membranas, con lo que las membranas adquieren una densidad adicional.

A las soluciones alcohólicas usadas en la deshidratación con frecuencia se añade **nitrato de uranilo** para aumentar la densidad de los componentes de las uniones intercelulares y de otros sitios. La inmersión secuencial en soluciones de acetato de uranilo y citrato de plomo se usa de rutina para teñir los cortes antes de verlos con el MET y para obtener microfotografías electrónicas de mayor contraste y mejor resolución.

A veces se necesitan tinciones especiales para visualizar los resultados de las reacciones histoquímicas o inmunocitoquímicas con el MET. Los procedimientos para fosfatasas y esterasas se usan con este propósito (véase la Fig. 1.3). La sustitución del colorante fluorescente que suele estar conjugado con un anticuerpo por un **compuesto que contiene un metal pesado** ha permitido la adaptación de las técnicas inmunocitoquímicas a la microscopia electrónica de transmisión. De un modo similar, las **técnicas de radioautografía** de rutina se han ajustado para su uso con el microscopio electrónico de transmisión (véase la Fig. 1.8b). Estos métodos han sido particularmente útiles para determinar las fuentes celulares y las vías intracelulares de ciertos productos de secreción, la distribución sobre la superficie celular de receptores específicos y la ubicación intracelular de sustratos y fármacos ingeridos.

La criofractura es una técnica especial de preparación de las muestras para microscopia electrónica de transmisión, de importancia especial en el estudio de las membranas.

El tejido que se ha de examinar puede estar fijado o no; si se fijó, el fijador se elimina de la muestra antes de proseguir. Se deja que un crioprotector (p. ej., glicerol) infiltre el tejido y luego el tejido se congela rápidamente a unos –160 °C. La formación de cristales de hielo se evita por el uso de los crioprotectores, por la congela-

ción rápida y por lo diminuto de las muestras. El tejido congelado se coloca en el aparato de criofractura, que posee una cámara de vacío, y se percute con el borde de una cuchilla o navaja.

El plano de fractura pasa con preferencia a través de la parte hidrófoba de la membrana plasmática, de manera que queda expuesto su interior.

La fractura resultante de la membrana plasmática produce dos superficies nuevas. La superficie de la membrana que atrás tiene el espacio extracelular se llama **cara E**; la cara que tiene atrás el protoplasma (citoplasma) se llama **cara P**. Luego la muestra típicamente se cubre con una capa de platino evaporado para crear una réplica de la superficie de fractura. El tejido se elimina y la réplica de la superficie, no el tejido mismo, se coloca sobre la rejilla para su estudio con el MET. En estas réplicas pueden verse detalles de la organización molecular (véase la Fig. 2.5, p. 29).

En la microscopia electrónica de barrido el haz de electrones no atraviesa la muestra sino que explora ("barre") su superficie.

En muchos aspectos las imágenes obtenidas con el MEB se parecen más a las que se ven en una pantalla de televisión que a las de un monitor de MET. Son tridimensionales y muestran la estructura superficial del objeto examinado. Para el examen de la mayoría de los tejidos la muestra se fija, se deshidrata por desecación de punto crítico, se cubre con una película de oro-carbono evaporados, se monta en un soporte de aluminio y se coloca en la cámara para muestras del MEB. En el caso de los tejidos mineralizados es posible eliminar todas las partes blandas con un removedor y estudiar los detalles estructurales del mineral.

El barrido se consigue con el mismo tipo de exploración que hace recorrer el haz electrónico sobre la superficie de un tubo de televisión. Los electrones reflejados por la superficie (**electrones retrodispersados**) y los electrones que son expulsados desde la superficie (**electrones secundarios**) son recogidos por un detector o más y reprocesados para formar una imagen tridimensional de alta resolución de la superficie de la muestra. En los primeros modelos de microscopios, las imágenes se capturaban en un tubo de rayos catódicos (TRC) de alta resolución o en placas fotográficas; sin embargo, los instrumentos modernos capturan imágenes digitales mediante el uso de detectores sensibles y CCD para su observación en un monitor de ordenador de alta resolución.

Se pueden usar otros detectores para medir los rayos X emitidos desde la superficie, la catodoluminiscencia de moléculas en el tejido debajo de la superficie y los electrones Auger emitidos en la superficie.

El microscopio electrónico de transmisión-barrido (METB) combina características del MET y del MEB para permitir el microanálisis de rayos X por sonda electrónica.

La configuración del MEB puede usarse para producir una imagen de transmisión si se inserta un portarrejillas a la altura de la muestra, se recogen los electrones transmitidos con un detector y se reconstruye la imagen en un TRC. Esta última configuración de un MEB o **microscopio electrónico de transmisión-barrido (METB)** facilita el uso del instrumento para el **microanálisis de rayos X por sonda electrónica**.

El microscopio se puede equipar con detectores para recoger los rayos X emitidos cuando el haz de electrones bombardea el corte y, mediante el uso de analizadores adecuados, se puede confeccionar un mapa que muestra la distribución en los cortes de los elementos con un número atómico superior a 12 y una concentración suficiente para producir bastante cantidad de rayos X para analizar. También pueden deducirse datos semicuantitativos para los elementos que haya en concentración suficiente. Así, tanto el MET como el MEB pueden convertirse en herramientas analíticas sofisticadas en adición a su uso como instrumentos "ópticos."

Microscopia de fuerza atómica

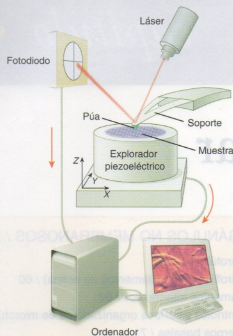
El microscopio de fuerza atómica se ha convertido en uno de los instrumentos más poderosos para el estudio de la topografía superficial con resolución molecular y atómica.

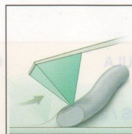
Uno de los microscopios más nuevos que ha demostrado ser muy útil para los estudios biológicos es el **microscopio de fuerza atómica (MFA)**. Es un **microscopio no óptico** que funciona de la misma forma que los pulpejos de los dedos, que tocan y sienten la piel de nuestra cara cuando no podemos ver. La sensación captada por los pulpejos de los dedos es procesada por nuestro cerebro, que tiene la capacidad de deducir la topografía superficial de la cara mientras los dedos la tocan.

En el MFA, una sonda puntiaguda muy fina (púa), que en su extremo se aproxima al tamaño de un solo átomo, explora la muestra mientras sigue líneas paralelas a lo largo del eje *x* y repite la exploración con intervalos breves a lo largo del eje *y*. La púa fina está montada en el extremo de un voladizo o **soporte** muy flexible, de modo que ella desvía el soporte conforme encuentra la "fuerza atómica" en la superficie de la muestra (Fig. 1.13). La superficie superior del soporte es reflectora y un haz láser se dirige desde allí hacia un diodo. Esta distribución actúa como una "palanca óptica" porque desviaciones muy pequeñas del soporte se magnifican mucho en el diodo. El MFA puede funcionar con la púa del soporte tocando la muestra (**modo de contacto**) o la púa puede dar golpecitos a través de la superficie (**modo de percusión**) como el bastón de un ciego (Fig. 1.13, detalles).

Conforme la púa sube o baja en el eje *z* mientras atraviesa la muestra, los movimientos se registran en el diodo como movimientos del haz láser reflejado. Un dispositivo piezoeléctrico bajo la muestra se activa en un circuito de retrocontrol sensible con el diodo para subir o bajar la muestra de modo que el haz láser se centre en el diodo. Conforme la púa se hunde en una depresión, el dispositivo piezoeléctrico eleva la muestra para compensar, y cuando la púa se eleva sobre una eminencia, el dispositivo compensa bajando la muestra. La corriente hacia el dispositivo piezoeléctrico se interpreta como el eje *z*, que junto con los ejes *x* e *y* presenta la topografía de la muestra con una resolución molecular y, a veces, atómica (Fig. 1.14).

Una ventaja principal del MFA para el examen de las muestras biológicas es que, a diferencia de los instrumentos ópticos de alta resolución (p. ej., MET o MEB), la muestra no necesita estar en el vacío; incluso, puede estar en agua. Por consiguiente, es posible obtener imágenes de células vivas y de su medio circundante.





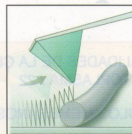


FIGURA 1.13 • **Diagrama del microscopio de fuerza atómica (MFA).** Una púa muy fina en un voladizo o soporte móvil se desplaza sobre una superficie de una muestra biológica. El mecanismo de retrocontrol provisto por los exploradores piezoeléctricos permite que la púa se mantenga con una fuerza constante sobre la superficie de la muestra. La púa se extiende hacia abajo desde el extremo de un soporte reflector de láser. Sobre el soporte está enfocado un haz láser. A medida que la púa explora la superficie de la muestra, subiendo y bajando por el contorno de la superficie, el haz láser se desvía desde el soporte hacia un fotodiodo. El fotodiodo mide los cambios en las intensidades del haz láser y luego convierte esta información en una corriente eléctrica. Un ordenador o computadora procesa la información recuperada desde el fotodiodo para formar una imagen de la superficie y también para regular el explorador piezoeléctrico. En el modo de contacto (detalle de la izquierda) las fuerzas electrostáticas o de tensión superficial arrastran la púa exploradora sobre la superficie de la muestra. En el modo de percusión (detalle de la derecha) la púa del soporte oscila. Este último modo permite el estudio de muestras blandas y frágiles al mismo tiempo que consigue una alta resolución.



FIGURA 1.14 • **Imagen de microscopio de fuerza atómica de una molécula de DNA individual.** Esta imagen se obtuvo en el modo de contacto, en el cual la púa exploradora sube y baja desplazada por las anfractuosidades del "terreno" conforme se mueve hacia adelante y hacia atrás sobre la superficie de la muestra. La muestra está colocada sobre una superficie de mica ultralisa. Una molécula individual de DNA produce una eminencia suficiente para ser detectada con facilidad. Los engrosamientos a lo largo de la molécula de DNA son causados por las proteínas unidas a ella y estos engrosamientos producen un movimiento aún mayor de la púa exploradora. El campo de exploración mide 540 nm por 540 nm. La longitud de la molécula de DNA oscila entre 0 y 40 nm. 185.000 ×. (Gentileza de la doctora Gabriela Bagordo, JPK Instruments AG, Berlín, Alemania.)

capítulo 2

Citoplasma celular

GENERALIDADES DE LA CÉLULA Y DEL CITOPLASMA

Las células son las unidades estructurales y funcionales básicas de todos los organismos multicelulares.

Los procesos que normalmente asociamos con las actividades diarias de los organismos, como protección, ingestión, digestión, absorción de metabolitos, eliminación de desechos, movimiento, reproducción e incluso la muerte, son reflejos de procesos similares que ocurren dentro de cada una de los miles de millones de células que forman el cuerpo humano. En gran medida, las células de los diferentes tipos utilizan mecanismos semejantes para sintetizar proteínas, transformar energía e incorporar sustancias esenciales en la célula; además, usan las mismas clases de moléculas para poder contraerse y duplican su material genético de la misma manera.

Las funciones específicas se identifican con estructuras y regiones específicas de la célula.

Algunas células desarrollan una o más de estas funciones con un grado tal de especialización que se identifican por la función y las estructuras celulares relacionadas con ella. Por ejemplo, aunque todas las células contienen proteínas filamentosas contráctiles, algunas, como las **células musculares**, poseen grandes cantidades de estas proteínas en una organización específica. Esto les permite realizar su función especializada de contracción tanto en el nivel celular como en el hístico. La actividad o función especializada de una célula es un reflejo no sólo de la presencia de una cantidad mayor del componente estructural específico que efectúa la actividad, sino también de la forma de la célula, su organización con respecto a otras células similares y sus productos (Fig. 2.1).

Las células están divididas en dos compartimentos principales: el citoplasma y el núcleo.

En general, el **citoplasma** es la parte de la célula que está ubicada fuera del núcleo. El citoplasma contiene **orgánulos** ("órganos pequeños") e **inclusiones** en un gel acuoso llamado **matriz citoplasmática**. La matriz está compuesta por una gran variedad de solutos (incluidos los iones inorgánicos como Na^+, K^+ y Ca^{2+}) y moléculas orgánicas como los metabolitos intermedios, los hidratos de carbono, los lípidos, las proteínas y los ácidos ribonucleicos (RNA). La célula controla la concentración de los solutos en la matriz, lo cual tiene un efecto sobre el ritmo de la actividad metabólica dentro del compartimento citoplasmático. El núcleo es el orgánulo más grande de la célula y contiene el genoma junto con las enzimas necesarias para la duplicación del DNA y su transcripción en RNA. El citoplasma y el núcleo tienen funciones distintas pero actúan en conjunto para mantener la viabilidad celular. La estructura y la función del núcleo se describen en el capítulo 3.

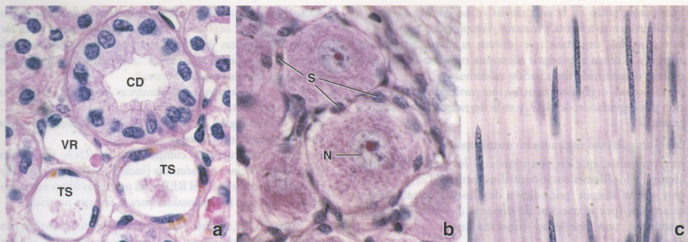


FIGURA 2.1 • **Características histológicas de tipos celulares diferentes.** Estas tres microfotografías muestran distintos tipos de células en tres órganos diferentes del cuerpo. Las características distintivas son tamaño, forma, orientación y contenido citoplasmático, y están relacionadas con la función o con las actividades especializadas de cada célula. **a.** Células epiteliales en el riñón. Obsérvese que las células epiteliales tienen varias formas: células cilíndricas con límites bien definidos en el conducto colector (*CD*); células planas en el segmento delgado (*TS*) de la nefrona y células aún más aplanadas como revestimiento de los vasos sanguíneos, que, en este caso, son los vasos rectos del riñón (*VR*). 380 ×. **b.** Células de un ganglio espinal. Nótese el gran tamaño de estos cuerpos neuronales y los voluminosos núcleos (*N*) pálidos (eucromáticos) con nucléolos visibles. Cada célula ganglionar está rodeada por células satélite aplanadas (*S*). El tamaño de la célula ganglionar y la presencia de un núcleo eucromático, un nucléolo prominente y los corpúsculos de Nissl (retículo endoplasmático rugoso visible en la forma de una granulación más oscura en el citoplasma) son un reflejo de la gran actividad sintética necesaria para mantener las muy largas prolongaciones (axones) que poseen. 380 ×. **c.** Células musculares lisas del intestino delgado. Obsérvese que estas células son típicamente alargadas y de forma ahusada (fusiformes) y que se ordenan en una disposición paralela. Los núcleos también son alargados para adaptarse a la forma general de la célula. 380 ×.

Los orgánulos se clasifican en membranosos (limitados por membrana) y no membranosos.

Los orgánulos comprenden los sistemas membranosos de la célula y los compartimentos limitados por membrana que realizan las funciones celulares metabólicas, sintéticas, consumidoras de energía y generadoras de energía, al igual que componentes estructurales no membranosos. Todas las células tienen el mismo conjunto básico de orgánulos intracelulares que pueden clasificarse en dos grupos: 1) **orgánulos membranosos**, con membranas plasmáticas que separan el medio interno del orgánulo del citoplasma circundante y 2) **orgánulos no membranosos**, que carecen de membrana plasmática.

Las membranas de los orgánulos membranosos adoptan en el citoplasma formas vesiculares, tubulares o de otro tipo que pueden estar enrolladas (como en el caso del retículo endoplasmático de superficie lisa [REL]) o replegadas (como en el caso de la membrana mitocondrial interna). Estas configuraciones de la membrana aumentan mucho la extensión de la superficie sobre la cual ocurren las reacciones bioquímicas y fisiológicas esenciales. Los espacios encerrados por las membranas de los orgánulos constituyen los **microcompartimientos intracelulares** donde se segregan o concentran sustratos, productos u otras sustancias. Además, cada tipo de orgánulo contiene un conjunto de proteínas exclusivas; en los orgánulos membranosos estas proteínas se hallan incorporadas en su membrana o secuestradas en su luz. Por ejemplo, las enzimas de los lisosomas están separadas de la matriz citoplasmática por una membrana específica resistente a ellas porque su actividad hidrolítica sería perjudicial para la célula. En los orgánulos no membranosos las proteínas exclusivas suelen autoensamblarse en los polímeros que forman los elementos estructurales del citoesqueleto.

Además de orgánulos, el citoplasma contiene **inclusiones**, materiales que no suelen estar rodeados de membrana biológica. Comprenden elementos tan diversos como cristales, gránulos de pigmento, lípidos, glucógeno y productos de desecho almacenados (para más detalles, véase la p. 71).

Los orgánulos membranosos comprenden:

- **membrana plasmática (o celular)**, una bicapa lipídica que forma el límite de la célula y los límites de muchos orgánulos intracelulares;
- **retículo endoplasmático de superficie rugosa (RER)**, una región del retículo endoplasmático asociada con ribosomas, que es el sitio donde se produce la síntesis proteica y la modificación de las proteínas neosintetizadas;
- **retículo endoplasmático de superficie lisa (REL)**, una región del retículo endoplasmático que interviene en la síntesis de lípidos y esteroides, pero que no está asociada con ribosomas;
- **aparato de Golgi**, un orgánulo membranoso compuesto por múltiples cisternas aplanadas que se ocupan de modificar, clasificar y envasar proteínas y lípidos para su transporte intracelular o extracelular;
- **endosomas**, compartimentos limitados por membrana que participan en los mecanismos de endocitosis y cuya función principal es clasificar las proteínas que le son enviadas mediante las vesículas endocíticas y redirigirlas hacia los diferentes compartimentos celulares que serán sus destinos finales;
- **lisosomas**, orgánulos pequeños que contienen enzimas digestivas y se forman a partir de endosomas mediante la entrega orientada de proteínas de membrana lisosómica exclusivas y enzimas lisosómicas;
- **vesículas de transporte** (incluidas las **vesículas pinocíticas**, las **vesículas endocíticas** y las **vesículas con cubierta**) que

intervienen tanto en la endocitosis como en la exocitosis y varían en cuanto a forma y material transportado;

- **mitocondrias**, orgánulos que proveen la mayor parte de la energía a la célula al producir adenosina trifosfato (ATP) en el proceso denominado fosforilación oxidativa; y
- **peroxisomas**, orgánulos pequeños que participan en la producción y la degradación de H_2O_2 y en la degradación de los ácidos grasos.

Los que siguen son orgánulos no membranosos:

- **microtúbulos**, que en conjunto con los microfilamentos (actina) y los filamentos intermedios forman el **citoesqueleto** y que se alargan (por adición de dímeros de tubulina) y se acortan (por extracción de dímeros de tubulina) continuamente, una propiedad conocida como **inestabilidad dinámica**;
- **filamentos**, que también son parte del citoesqueleto y pueden clasificarse en dos grupos: **microfilamentos** (o filamentos de actina), que son cadenas flexibles de moléculas de actina globular, y **filamentos intermedios**, que son resistentes y están formados por diversas proteínas (ambos proveen resistencia a la tracción para soportar tensiones y confieren solidez para hacer frente a las fuerzas de cizallamiento);
- **centríolos**, par de estructuras cilíndricas cortas que se ubican en el centro del **centro organizador de microtúbulos (MTOC**, por su sigla en inglés) o **centrosoma** y de los cuales derivan los cuerpos basales de los cilios; y
- **ribosomas**, estructuras compuestas de RNA ribosómico (rRNA) y proteínas ribosómicas (incluidas las proteínas adheridas a las membranas del RER y las proteínas libres en el citoplasma) que son indispensables para la síntesis proteica.

En el Cuadro 2.1, se ofrece una reseña de las características fundamentales de los orgánulos y de las inclusiones celulares. Sus funciones normales y las patologías relacionadas están resumidas en el Cuadro 2.2.

CUADRO 2.1 Reseña de los orgánulos y de las inclusiones citoplasmáticas: claves para la identificación con las microscopias óptica y electrónica

Orgánulo o inclusión	Tamaño (µm)	Características en la microscopia óptica	Características en la microscopia electrónica
Núcleo	3-10	Es el orgánulo más grande de la célula, con límites bien definidos Con frecuencia, se ven los nucléolos y la distribución de la cromatina	Está rodeado por dos membranas (envoltura nuclear) que poseen complejos de poros y entre las cuales hay una cisterna perinuclear Regiones con cromatina condensada y cromatina laxa (heterocromatina y eucromatina, respectivamente)
Nucléolo	1-2	La región basófila es más o menos circular dentro del núcleo Visible en las células vivas con el microscopio de interferencia durante toda la interfase	Estructura densa no membranosa que contiene material fibrilar y granular
Membrana plasmática	0,008-0,01	No visible	Membrana externa de la célula y membranas que rodean los orgánulos intracelulares; dos capas electrodensas (una interna y otra externa) separadas por una capa intermedia electrolúcida
RER	Superficie ~5-10	Con frecuencia, se ve una región basófila del citoplasma que recibe el nombre de *ergastoplasma*	Los túbulos, cisternas y sacos aplanados están limitados por la membrana con ribosomas adosados
REL	En todo el citoplasma	No visible El citoplasma en la región del REL puede exhibir una eosinofilia bien definida	Los túbulos, cisternas y sacos aplanados están limitados por la membrana *sin* ribosomas adosados
Aparato de Golgi	Superficie ~5-10	A veces se ve una región "tinción negativa" En las impregnaciones con metales pesados, aparece un entramado reticular Visible en las células vivas con el microscopio de interferencia	Las pilas o rimeros de sacos membranosos aplanados con frecuencia se hallan contiguos al núcleo

(Continúa)

CUADRO 2.1	Reseña de los orgánulos y de las inclusiones citoplasmáticas: claves para la identificación con las microscopias óptica y electrónica (Cont.)		
Orgánulo o inclusión	**Tamaño (µm)**	**Características en la microscopia óptica**	**Características en la microscopia electrónica**
Vesículas de secreción	0,050-1,0	Se ven sólo cuando son muy grandes (p. ej., los gránulos de cimógeno en el páncreas)	Muchas vesículas limitadas la membrana, de tamaño relativamente pequeño y diámetro uniforme; con frecuencia, están polarizadas hacia un lado de la célula
Mitocondrias	0,2-7	A veces, se observa en situaciones favorables (p. ej., en las células hepáticas o nerviosas) unos puntos oscuros muy pequeños; visibles en las células vivas teñidas con colorantes vitales (p. ej., verde Jano)	Membrana doble: una externa lisa y una interna con muchos pliegues (crestas) En las células secretoras de esteroides, la membrana interna forma crestas tubulares
Endosomas	0,02-0,5	No visibles	Estructuras tubulovesiculares con luz subdividida en las cuales se ven material electrolúcido u otras vesículas más pequeñas
Lisosomas	0,2-0,5	Sólo visibles con tinciones histoquímicas enzimáticas especiales	Vesículas limitadas por membrana simple, a menudo, electrodensas
Peroxisomas	0,2-0,5	Sólo visibles con tinciones histoquímicas enzimáticas especiales	Vesículas limitadas por membrana simple, a menudo, con inclusiones cristaloides electrodensas
Elementos del citoesqueleto	0,006-0,025	Se ven sólo cuando se organizan en estructuras mayores (p. ej., fibrillas musculares)	Patrón de tinción lineal alargado y con espesor, y características típicas para cada clase de filamento
Ribosomas	0,025	No visibles	Puntos oscuros muy pequeños que, con frecuencia, se asocian con el RER
Glucógeno	0,010-0,040	Se observa una región citoplasmática de color púrpura opalescente (metacromasia) en las muestras teñidas con azul de toluidina	Inclusiones pequeñas, muy densas, a la manera de racimos, sin membrana
Lípidos	0,2-5 hasta 80	Visibles con facilidad cuando son muy grandes (p. ej., en los adipocitos) En los cortes teñidos con H-E aparecen como espacios vacíos (los solventes orgánicos utilizados durante la preparación de la muestra extraen los lípidos)	Inclusiones sin membrana Suelen aparecer espacios vacíos en el corte

■ ORGÁNULOS MEMBRANOSOS

Membrana plasmática

La membrana plasmática es una estructura de lípidos en capa doble que puede verse con el microscopio electrónico de transmisión.

La **membrana plasmática (membrana celular)** es una estructura dinámica que participa activamente en muchos procesos bioquímicos y fisiológicos indispensables para el funcionamiento y la supervivencia de la célula. Cuando está bien fijada, se ha teñido adecuadamente y el corte es perpendicular a su superficie, en las imágenes obtenidas con el microscopio electrónico de transmisión (MET) aparecen dos capas electrodensas separadas por una capa electrolúcida (no teñida) intermedia (Fig. 2.2). El espesor total de la membrana plasmática es alrededor de 8 a 10 nm.

La membrana plasmática está compuesta por una capa de lípidos anfipáticos que contiene proteínas integrales de membrana incluidas y proteínas periféricas adheridas a sus superficies.

La interpretación actual de la organización molecular de la membrana plasmática consiste en el llamado **modelo del mosaico fluido modificado** (Fig. 2.3). La membrana está compuesta en su mayor parte por moléculas de **fosfolípidos, colesterol** y **proteínas**. Las moléculas de lípidos forman un estrato doble (**bicapa lipídica**) de carácter anfipático; es decir, que tiene una parte hidrófoba y otra hidrófila. Las cadenas de ácidos grasos de las moléculas lipídicas están enfrentadas para tornar **hidrófoba** (o sea, sin afinidad por el agua) la porción interna de la membrana. Las superficies de la membrana están formadas por los grupos polares de las cabezas de las moléculas lipídicas, y esto las torna **hidrófilas** (es decir, que tienen afinidad por el agua). Los lípidos tienen una dis-

CUADRO 2.2 Orgánulos e inclusiones citoplasmáticas: funciones y patologías

Orgánulo o inclusión	Función	Ejemplos de patologías asociadas
Núcleo	Almacena y usa el genoma	Enfermedades hereditarias (enfermedades genéticas); mutaciones inducidas por el ambiente
Nucléolo	Síntesis del rRNA y armado parcial de las subunidades ribosómicas Interviene en la regulación del ciclo celular	Síndrome de Werner (enfermedad con envejecimiento prematuro) Disfunciones del ciclo celular que conducen a la oncogénesis
Membrana plasmática	Transporte de iones y sustancias nutritivas Reconocimiento de señales del entorno Adhesiones célula-célula y célula-matriz extracelular	Fibrosis quística Síndromes de malabsorción intestinal Intolerancia a la lactosa
RER	Fija los ribosomas que intervienen en la traducción del mRNA para las proteínas destinadas a la secreción o a la inserción en la membrana También participa en las modificaciones químicas de las proteínas y en la síntesis de lípidos de membrana	Seudoacondroplasia Enfermedad por depósito de cristales de dihidrato de fosfato de calcio
REL	Participa en el metabolismo de lípidos y esteroides, en el almacenamiento del Ca^{2+} y en la desintoxicación de xenobióticos	Tesaurismosis reticular endoplasmática hepatocítica
Aparato de Golgi	Modificación química de las proteínas Clasifica y envasa moléculas para su secreción o su transporte hacia otros orgánulos	Enfermedad de células I Poliquistosis renal
Vesículas de secreción	Almacenan proteínas de secreción y las transportan hacia la membrana plasmática	Cuerpos de Lewy de la enfermedad de Parkinson Diabetes proinsulínica
Mitocondrias	Producción aeróbica de energía en la forma de ATP (fosforilación oxidativa; ciclo de Krebs) Iniciación de la apoptosis	Miopatías mitocondriales, como los síndromes MERRF[a], MELAS[b] y de Kearns-Sayre, y la atrofia óptica hereditaria de Leber
Endosomas	Transporte de material de endocitosis Biogénesis de lisosomas	Deficiencia del receptor de M-6-P
Lisosomas	Digestión de macromoléculas	Enfermedades por almacenamiento lisosómico (véase el Recuadro 2.1 Correlación clínica: enfermedades por almacenamiento lisosómico)
Peroxisomas	Digestión oxidativa (p. ej., ácidos grasos)	Síndrome de Zellweger
Elementos del citoesqueleto	Funciones variadas, a saber, movilidad celular, adhesiones celulares, transporte intracelular y extracelular Mantenimiento de la forma celular	Discinesia ciliar primaria, enfermedad de Alzheimer, epidermólisis ampollar
Ribosomas	Síntesis de proteínas mediante la traducción de las secuencias codificadoras contenidas en el mRNA	Disfunción ribosómica en la enfermedad de Alzheimer; anemia de Diamond-Blackfan Muchos antibióticos actúan de forma selectiva sobre los ribosomas bacterianos, por ejemplo, tetraciclinas, aminoglucósidos (gentamicina, estreptomicina)
Glucógeno	Medio para almacenar glucosa en corto plazo, en la forma de un polímero ramificado Se encuentra en el hígado, en el músculo esquelético y en el tejido adiposo	Hay muchas formas conocidas de enfermedades por almacenamiento de glucógeno (glucogenosis) que incluyen importantes grupos fisiopatológicos, hepaticohipoglucémicos y musculoenergéticos
Lípidos	Medio para almacenar ácidos grasos en forma esterificada, que son moléculas de contenido energético alto	Enfermedades por almacenamiento de lípidos, como las enfermedades de Gaucher y de Niemann-Pick, y la cirrosis hepática

[a]Síndrome de epilepsia mioclónica y de fibras rojas rasgadas (*myoclonic epilepsy and ragged red fibers syndrome*).
[b]Síndrome de miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica y episodios seudoapopléjicos (*mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and strokelike episodes syndrome*).



FIGURA 2.2 • Microfotografía electrónica de las microvellosidades en la superficie apical de una célula absortiva. Esta microfotografía electrónica muestra la región apical de una célula absortiva con microvellosidades. Obsérvese que con este aumento la membrana plasmática exhibe su aspecto característico de dos capas electrodensas separadas por una capa electrolúcida intermedia. Puede verse que las glucoproteínas del glucocáliz se extienden desde los extremos de las microvellosidades hacia la luz. La relación entre la hojuela externa de la membrana plasmática y el glucocáliz se verifica particularmente bien. Entre las glucoproteínas del glucocáliz hay enzimas digestivas terminales, como las dipeptidasas y las disacaridasas. 100.000 ×. (Gentileza del doctor Ray C. Henrikson.)

tribución asimétrica en las hojuelas interna y externa de la bicapa lipídica, y su composición varía considerablemente entre las diferentes membranas biológicas.

En la mayoría de las membranas plasmáticas las moléculas proteicas constituyen cerca de la mitad de la masa total de la membrana. La mayor parte de las proteínas está incluida dentro de la bicapa lipídica o la atraviesa por completo. Estas proteínas se denominan **proteínas integrales de la membrana**. Los otros tipos de proteínas (llamadas **proteínas periféricas de la membrana**) no están insertados en la bicapa lipídica sino que se asocian con la membrana plasmática por medio de interacciones iónicas fuertes, principalmente con proteínas integrales en las superficies extracelular e intracelular de la membrana (véase la Fig. 2.3).

Además, en la superficie extracelular de la membrana plasmática se pueden unir hidratos de carbono a las proteínas, para formar **glucoproteínas**, o a los lípidos de la bicapa, para formar **glucolípidos**. Estas moléculas asociadas forman una capa en la superficie de la célula que se conoce como **cubierta celular** o **glucocáliz** (véase la Fig. 2.2) y contribuyen a establecer microambientes extracelulares en la superficie de la membrana que tienen funciones específicas en el metabolismo, en el reconocimiento celular y en la asociación de las células y sirven como sitios receptores para hormonas.

Las microrregiones de la membrana plasmática (conocidas como *almadías lipídicas*) controlan el movimiento y la distribución de las proteínas dentro de la bicapa lipídica.

La fluidez de la membrana plasmática no puede verse en la microfotografía electrónica estática. Algunos experimentos han permitido comprobar que la membrana se comporta como si fuera un líquido lipídico bidimensional. Durante mucho tiempo se supuso que las proteínas integrales de la membrana se desplazaban libremente dentro del plano de la membrana con un movimiento comparable al de los témpanos de hielo que flotan en el océano (véase la Fig. 2.3). Sin embargo, datos recientes indican que la distribución y el movimiento de las proteínas dentro de la bicapa lipídica no son tan aleatorios como se creía antes. Regiones focalizadas de la membrana plasmática tienen concentraciones elevadas de colesterol y de glucoesfingolípidos. Estas regiones reciben el nombre de **almadías lipídicas**. A causa de la gran concentración de colesterol y la presencia de cadenas de ácidos grasos más largas y muy saturadas, la región de la almadía lipídica es más gruesa y exhibe menos fluidez que la membrana plasmática circundante (Fig. 2.4). Las almadías lipídicas contienen una variedad de proteínas integrales y periféricas de la membrana que participan en los procesos de señalización celular. Pueden considerarse "**plataformas de señalización**" que flotan en un océano de lípidos. Cada almadía individual está equipada con todos los elementos necesarios (receptores, factores de acoplamiento, enzimas efectoras y sustratos) para recibir y transmitir señales específicas. La transducción de las señales en las almadías lipídicas ocurre con más rapidez y eficacia a causa de la gran proximidad de las proteínas que interaccionan. Además, almadías de señalización diferentes permiten que las moléculas de señalización específica estén separadas unas de otras.

Las proteínas integrales de la membrana pueden verse mediante el uso de la criofractura, una técnica de preparación histológica especial.

La existencia de proteínas en la sustancia de la membrana plasmática (o sea, las proteínas integrales) se confirmó mediante el uso de una técnica llamada **congelación-fractura** o **criofractura**. Cuando se prepara el tejido para la microscopia electrónica con el procedimiento de criofractura (Fig. 2.5a) es típico que las membranas se partan o dividan a lo largo del plano hidrófobo (es decir, entre las dos capas lipídicas) para dejar expuestas dos caras internas, una cara E y una cara P (véase la Fig. 2.5b).

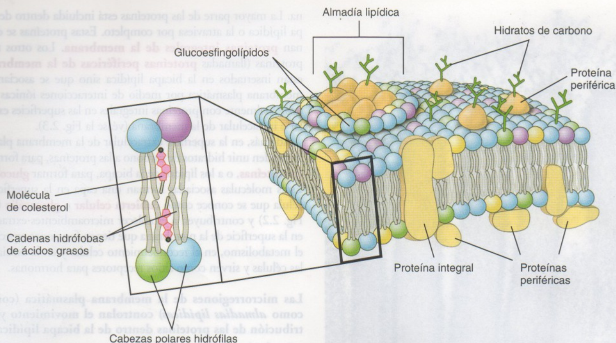


FIGURA 2.3 • Diagrama de la membrana plasmática que presenta el modelo de mosaico fluido modificado. La membrana plasmática es una bicapa lipídica compuesta principalmente por moléculas de fosfolípidos y colesterol, y en la cual se encuentran incluidas moléculas de proteínas. Las cadenas hidrófobas de ácidos grasos de los fosfolípidos se orientan una frente a otra para formar la parte interna de la membrana, mientras que las cabezas polares hidrófilas de estas moléculas forman las superficies extracelular e intracelular de la membrana. Las moléculas de colesterol se ubican en los espacios que quedan entre las moléculas de fosfolípidos de manera equilibrada en ambos lados de la membrana. Obsérvese la región sobreelevada de la almadía lipídica, que se caracteriza por la concentración alta de glucoesfingolípidos y colesterol. Contiene una gran cantidad de proteínas integrales y periféricas de la membrana. La almadía sobresale por arriba del nivel de los fosfolípidos específicos en la bicapa, que están distribuidos de forma asimétrica, (*los cuales están indicados por los colores diferentes de sus cabezas polares*). Las cadenas de hidratos de carbono se unen tanto a las proteínas integrales como a las periféricas para formar glucoproteínas y a las cabezas polares de los fosfolípidos para formar glucolípidos.

La **cara E** tiene por detrás el espacio *extracelular*, mientras que la **cara P** tiene atrás el citoplasma (*protoplasma*). Las numerosas partículas que se ven en las caras E y P con el MET son las proteínas integrales de la membrana. En general, la cara P exhibe más partículas, por lo tanto, más proteínas que la cara E (véase la Fig. 2-5c).

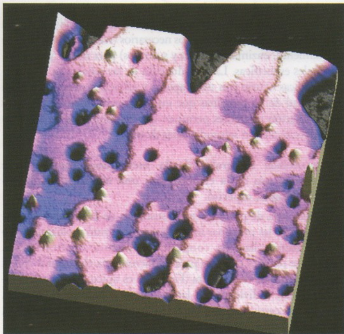


FIGURA 2.4 • Imagen de almadías lipídicas obtenida mediante el microscopio de fuerza atómica (MFA) operado en modo de percusión. Esta imagen muestra una bicapa lipídica de 5 nm de espesor extendida sobre el soporte de mica. La bicapa está compuesta por dioleoilfosfatidilcolina (dioleoil-PC), esfingomielina y colesterol. La esfingomielina y el colesterol en conjunto forman almadías lipídicas que corresponden a las regiones rosadas de la imagen; las regiones de color azul púrpura corresponden al fondo de la bicapa que no es almadía. Dado que las moléculas de esfingomielina son más largas que las de dioleoil-PC, las almadías sobresalen alrededor de 0,8 nm por arriba del nivel del fondo y el MFA tiene la sensibilidad suficiente para detectar esta protrusión. Las regiones negras corresponden al soporte de mica. En la imagen, también aparecen moléculas de la toxina VacA de *Helicobacter pylori* (*partículas blancas*), que se unen con preferencia a los receptores proteicos en las regiones de las almadías. La superficie ilustrada tiene 800 nm de lado (640.000 nm^2). (Gentileza de los doctores Nicholas A. Geisse, Timothy L. Cover, Robert M. Henderson y J. Michael Edwardson.)

Las proteínas integrales de la membrana cumplen funciones importantes en el metabolismo: la regulación y la integración de las células.

Se han descrito seis categorías amplias de proteínas de membrana en lo que atañe a su función: bombas, canales, receptores, ligadores, enzimas y proteínas estructurales (Fig. 2.6). Estas categorías no son mutuamente excluyentes, de modo que una proteína estruc-

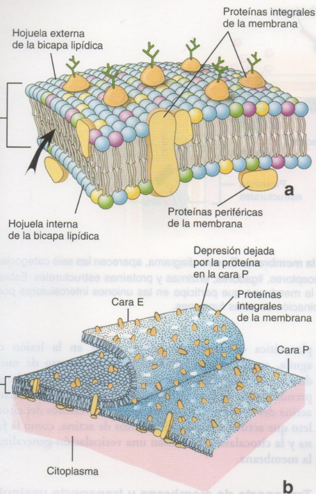




FIGURA 2.5 • **Examen de la membrana plasmática mediante criofractura. a.** Vista de un fragmento de la membrana plasmática en la cual la *flecha* señala el plano de fractura preferencial de la bicapa lipídica a lo largo de las porciones hidrófobas de las moléculas de fosfolípidos. Cuando la membrana se parte, algunas proteínas se mantienen adosadas a la hojuela externa, pero la mayoría quedan retenidas en la hojuela interna. **b.** Vista de la membrana plasmática con las hojuelas separadas a lo largo del plano de fractura. Las superficies de la membrana fracturada se revisten con un metal pesado para producir réplicas; las réplicas se separan del tejido y se examinan bajo el microscopio electrónico de transmisión (MET). Las proteínas sobresalen como pequeñas eminencias. La réplica de la hojuela interna se llama *cara P* debido a que detrás de ella se encuentra el citoplasma (*p*rotoplasma). La réplica de la hojuela externa se denomina *cara E* porque detrás se encuentra el espacio *e*xtracelular. **c.** Microfotografía electrónica de una réplica de criofractura en la que se ven la cara E de la membrana de una célula epitelial y la cara P de la membrana de la célula contigua. El plano de factura ha saltado de la membrana de una célula a la membrana de la otra, como lo indica el espacio claro angosto (espacio intercelular) que atraviesa horizontalmente la foto. Obsérvese la escasez de partículas en la cara E si se la compara con la cara P, desde la cual se proyecta la mayor parte de las proteínas integrales de la membrana. (Gentileza de la doctora Giuseppina d'Elia Raviola.)

tural, por ejemplo, puede servir al mismo tiempo como receptor, enzima, bomba o cualquier combinación de estas funciones.

- Las **bombas** sirven para transportar activamente ciertos iones, como el Na^+, a través de las membranas. Las bombas también transportan a través de las membranas precursores metabólicos de macromoléculas, como aminoácidos y monosacáridos, ya sea individualmente o en relación con la bomba de Na^+.
- Los **canales** permiten el paso de iones, de moléculas pequeñas y de agua a través de la membrana plasmática en cualquiera de las dos direcciones (difusión pasiva). Las uniones de hendidura (nexos) formadas por canales alineados en las membranas de células contiguas permiten el paso de iones y moléculas pequeñas desde el citoplasma de una célula hacia el citoplasma de las células contiguas.
- Las **proteínas receptoras** permiten el reconocimiento y la fijación localizada de ligandos (moléculas que se unen a la superficie externa de la membrana plasmática) en procesos como la estimulación hormonal, la endocitosis con formación de vesículas con cubierta y las reacciones con anticuerpos.
- Las **proteínas ligadoras** fijan el citoesqueleto intracelular a la matriz extracelular. Entre los ejemplos de proteínas ligadoras se encuentra la familia de las integrinas que vinculan los filamentos de actina del citoplasma con una proteína de la matriz extracelular (fibronectina).
- Las **enzimas** tienen una gran variedad de funciones. Las adenosina trifosfatasas (ATPasas) desempeñan funciones específicas en el bombeado de iones, la ATP sintetasa es la principal proteína de la membrana mitocondrial interna y de ciertas enzimas digestivas, como las disacaridasas y las dipeptidasas, son proteínas integrales de la membrana.
- Las **proteínas estructurales** se ven mediante el método de criofractura, en especial si están formando uniones con células vecinas. Con frecuencia, ciertas proteínas y lípidos se concentran en

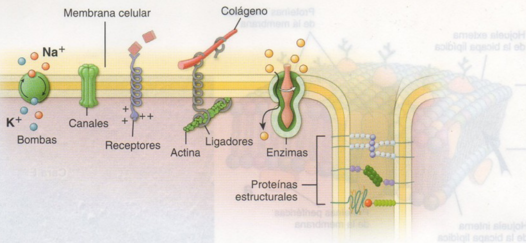


FIGURA 2.6 • Funciones diferentes de las proteínas integrales de la membrana. En este diagrama, aparecen las seis categorías principales de proteínas integrales de la membrana: bombas, canales, receptores, ligadores, enzimas y proteínas estructurales. Estas categorías no son mutuamente excluyentes. Una proteína estructural de la membrana que participa en las uniones intercelulares podría al mismo tiempo servir como receptor, enzima, ligador o cualquier combinación de estas funciones.

regiones localizadas de la membrana plasmática con el fin de realizar funciones específicas. Ejemplos de estas regiones pueden verse en las células polarizadas, como las células epiteliales.

Las proteínas integrales se mueven dentro de la bicapa lipídica de la membrana.

Las partículas unidas a la membrana pueden moverse sobre la superficie de una célula; incluso las proteínas integrales de la membrana, como ciertas enzimas, pueden desplazarse de una superficie a otra de la célula (p. ej., de la apical a la lateral) cuando se rompen las barreras al flujo, como son las uniones intercelulares. La fluidez de la membrana es una función de los tipos de fosfolípidos de la membrana y de las variaciones en su concentración local.

Como se mencionó antes, las almadías lipídicas que contienen las proteínas integrales de la membrana pueden moverse hacia una región diferente de la membrana plasmática. El movimiento de una proteína integral fijada a una almadía lipídica hace que el proceso de señalización sea más preciso e impide las interacciones inespecíficas. La migración lateral de las proteínas de la membrana con frecuencia está limitada por las conexiones físicas que hay entre ellas y las estructuras intracelulares y extracelulares.

Estas conexiones pueden hallarse:

- entre las proteínas asociadas con los filamentos del citoesqueleto y las regiones de las proteínas de las membranas que se extienden dentro del citoplasma contiguo,
- entre los dominios citoplasmáticos de las proteínas de la membrana y
- entre las proteínas periféricas asociadas con la matriz extracelular y las regiones de las proteínas integrales de la membrana que se extienden desde la superficie, o sea, sus dominios extracelulares.

A través de estas conexiones, las proteínas pueden quedar localizadas o restringidas en regiones "especializadas" de la membrana plasmática o actuar como vinculadores transmembrana entre filamentos intracelulares y extracelulares (véase más adelante).

La **lesión celular** con frecuencia se manifiesta en forma de alteraciones morfológicas de la membrana plasmática de la célula, lo cual causa la **vesiculación de la membrana**. Estas vesículas son protrusiones celulares dinámicas de la membrana plasmática que aparecen comúnmente en la lesión celular aguda, en las células en división o en proceso de muerte y durante el movimiento celular. La vesiculación se debe al desprendimiento de la membrana plasmática de los filamentos de actina del citoesqueleto subyacente. Los venenos del citoesqueleto que actúan sobre los filamentos de actina, como la faloidina y la citocalasina B, causan una vesiculación generalizada de la membrana.

Transporte de membrana y transporte vesicular

Las sustancias que entran en la célula o salen de ella tienen que atravesar la membrana plasmática.

Algunas sustancias (moléculas liposolubles y moléculas pequeñas sin carga) atraviesan la membrana plasmática por **difusión simple** a favor de su gradiente de concentración (Fig. 2.7a). Todas las demás moléculas necesitan la participación de las **proteínas de transporte** para poder atravesar la membrana plasmática.

Hay dos clases generales de proteínas de transporte a través de la membrana:

- **Proteínas transportadoras**, que transfieren moléculas hidrosolubles pequeñas. Son muy selectivas y a menudo sólo transportan un tipo de molécula. Después de fijar una molécula destinada al transporte, la proteína transportadora sufre una serie de cambios de conformación y libera la molécula al otro lado de la membrana (Fig. 2.7b). Algunas proteínas transportadoras, como la bomba de Na^+/K^+ o la bomba de H^+, requieren energía para el **transporte activo** de moléculas en contra de su gradiente de concentración. Otras, como las transportadoras de glucosa, no necesitan energía e intervienen en el **transporte pasivo**.
- **Proteínas canal**, que también transfieren moléculas hidrosolubles pequeñas. En general, los canales están compuestos por proteínas transmembrana con varios dominios transmembrana que crean canales hidrófilos a través de la membrana plasmática. Las proteínas canal suelen contener un **dominio de poro** que penetra parcialmente en la bicapa de la membrana y actúa como filtro de selectividad iónica. Al dominio de poro se debe la selectividad exquisita a los iones, la cual se logra mediante la regulación de su estructura tridimensional (Fig. 2.7c). Los canales son selec-

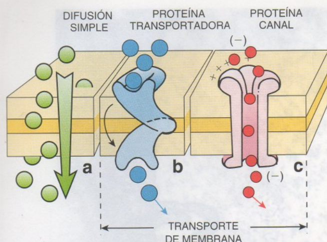


FIGURA 2.7 • Movimiento de las moléculas a través de la membrana plasmática. a. Las moléculas liposolubles y otras de tamaño pequeño no cargadas (en *verde*) atraviesan la membrana plasmática por difusión simple a favor de su gradiente de concentración. **b.** Otras moléculas necesitan proteínas de transporte para poder atravesar la membrana. Las moléculas hidrosolubles pequeñas (en *azul*) requieren proteínas transportadoras muy selectivas que puedan hacerlas atravesar la membrana plasmática. Después de fijar una molécula, la proteína transportadora sufre una serie de cambios de conformación y libera la molécula del otro lado de la membrana. Si el proceso requiere energía, se denomina *transporte activo* (p. ej., el transporte de iones H^+ en contra de su gradiente de concentración). El proceso se llama *transporte pasivo* cuando no hace falta energía (p. ej., el transporte de glucosa). **c.** Los iones y otras moléculas pequeñas no cargadas (en *rojo*) son transportados a través de la membrana por proteínas canal selectivas. En las neuronas, por ejemplo, el transporte de iones es regulado por potenciales de membrana (canales iónicos activados por voltajes); en las células musculares esqueléticas, las uniones neuromusculares poseen canales iónicos activados por ligandos.

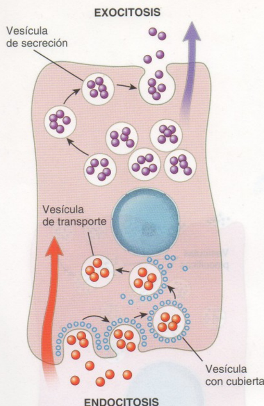


FIGURA 2.8 • La endocitosis y la exocitosis son dos formas importantes de transporte vesicular. La endocitosis permite que la célula incorpore moléculas y partículas. En la exocitosis, las moléculas de síntesis y otras sustancias abandonan la célula. La endocitosis está asociada con la formación de vesículas por invaginación de la membrana celular, mientras que la exocitosis se asocia con la fusión de vesículas provenientes de orgánulos intracelulares con la membrana plasmática, y es una modalidad primaria de secreción.

tivos para los iones y se regulan de acuerdo con las necesidades de la célula. El transporte a través de las proteínas canal puede estar regulado por potenciales de membrana (p. ej., los **canales iónicos activados por voltaje** en las neuronas), por neurotransmisores (p. ej., los **canales iónicos activados por ligandos**, como los receptores de acetilcolina en las células musculares) o por fuerza mecánica (p. ej., los **canales activados por fuerzas mecánicas** en el oído interno).

El transporte vesicular mantiene la integridad de la membrana plasmática y también contribuye a la transferencia de moléculas entre los diferentes compartimentos celulares.

Algunas sustancias entran en las células o salen de ellas mediante el **transporte vesicular**: un proceso que comprende cambios de la configuración de la membrana plasmática en sitios específicos y la ulterior formación de vesículas desde la membrana o la fusión de vesículas con ella (Fig. 2.8).

El mecanismo principal por el cual las moléculas grandes entran, salen o se mueven dentro de la célula se denomina **brotación vesicular.** Las vesículas formadas por brotación desde la membrana plasmática de un compartimento se fusionan con la membrana de otro compartimento. Dentro de la célula, este proceso asegura la transferencia del contenido vesicular entre los compartimentos.

El transporte vesicular en el que participa la membrana celular también puede designarse con términos más específicos:

- **Endocitosis**, que es la denominación general de los procesos de transporte vesicular en los cuales las sustancias entran en la célula.
- **Exocitosis**, que es la denominación general para el proceso inverso, es decir la salida de sustancias desde la célula.

Ambos procesos pueden verse con el microscopio electrónico.

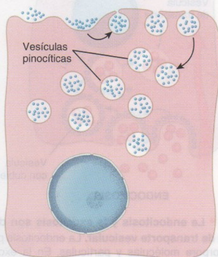
Endocitosis

La captación de líquido y de macromoléculas durante la endocitosis depende de tres mecanismos diferentes.

Algunos de los mecanismos de endocitosis necesitan proteínas especiales durante la formación de las vesículas. La proteína mejor conocida que interacciona con la membrana plasmática en la formación de vesículas es la **clatrina.** En consecuencia, la endocitosis también puede clasificarse en clatrina-dependiente y clatrina-independiente.

Por lo general, se reconocen en la célula tres mecanismos de endocitosis:

- **Pinocitosis** [gr. *pínein* 'beber' + *kytos*, 'célula' + *-o+sis*, 'proceso'], que es la incorporación inespecífica de líquido y de pequeñas moléculas proteicas a través de vesículas de tamaño reducido, en general con un diámetro inferior a 150 nm. Prácticamente todas las células del organismo realizan pinocitosis y el proceso es



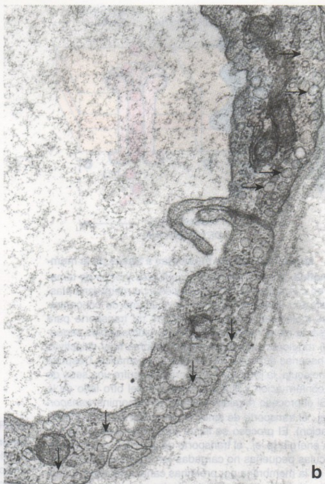


FIGURA 2.9 • Pinocitosis. a. En la pinocitosis, se comprueba una formación dinámica de vesículas pequeñas en la superficie celular. Primero, las sustancias que sufrirán pinocitosis (p. ej., proteínas solubles pequeñas, marcadores coloidales) entran en contacto con la superficie extracelular de la membrana plasmática; a continuación, en la superficie, se produce una invaginación pequeña y, por último, la porción invaginada de la membrana pierde su conexión con la superficie para convertirse en una vesícula pinocítica en el interior de la célula. **b.** En esta microfotografía electrónica, pueden verse muchas vesículas pinocíticas de superficie lisa (*flechas*) en el citoplasma de las células endoteliales de un vaso sanguíneo. 60.000 ×.

constitutivo, es decir que comprende la formación dinámica continua de vesículas pequeñas en la superficie celular (Fig. 2.9a). Estudios recientes indican que mecanoenzimas como la GTPasa (dinamina) intervienen en la escisión vesicular pinocítica (el proceso de desprendimiento desde la membrana plasmática). Las vesículas de pinocitosis se ven con el microscopio electrónico de transmisión (MET) y poseen una superficie lisa. Estas vesículas pinocíticas lisas son especialmente abundantes en el endotelio de los vasos sanguíneos (Fig. 2.9 b) y en las células musculares lisas. La pinocitosis no necesita clatrina y, por ende, puede designarse **endocitosis clatrina-independiente**.

- **Fagocitosis** [gr. *phágein* 'comer' + *kytos,* 'célula' + *-o+sis,* 'proceso'], que es la incorporación de partículas grandes como bacterias, detritos celulares y otros materiales extraños. En este proceso no selectivo se forman vesículas grandes (con un diámetro superior a 250 nm) llamadas **fagosomas**.

  La fagocitosis está cargo de un grupo especializado de células pertenecientes al sistema fagocítico mononuclear (MPS). En general, la fagocitosis es un proceso mediado por receptores en el cual los receptores de la superficie celular reconocen los dominios no fijadores de antígeno (fragmentos F_c) de los anticuerpos que revisten la superficie de un microorganismo invasor o una célula invasora (Fig. 2.10a).

  La fagocitosis también es desencadenada por el reconocimiento de **patrones moleculares asociados con agentes patógenos** (**PAMP** = *pathogen-associated molecular patterns*) que son expresados comúnmente en la superficie de los agentes patógenos por receptores de tipo Toll (p. 278). Este reconocimiento de los PAMP conduce a la activación del factor de transcripción NFκB (factor nuclear que participa en la transcripción del gen de las cadenas ligeras κ de las inmunoglobulinas en los linfocitos B), el cual regula los genes que controlan las respuestas celulares en la fagocitosis.

  Sin embargo, materiales no biológicos inhalados (como partículas de carbón, polvos inorgánicos y fibras de asbesto) al igual que detritos biológicos (como los producidos por la inflamación y la cicatrización de heridas y de las células muertas) son secuestrados por las células del MPS sin la participación de los receptores de F_c (Fig. 2.10b).

  Este proceso no necesita clatrina para la formación del fagosoma. No obstante, debido a las expansiones seudopódicas iniciales de la membrana plasmática que contribuyen a la formación del fagosoma, el citoesqueleto de actina tiene que reorganizarse en

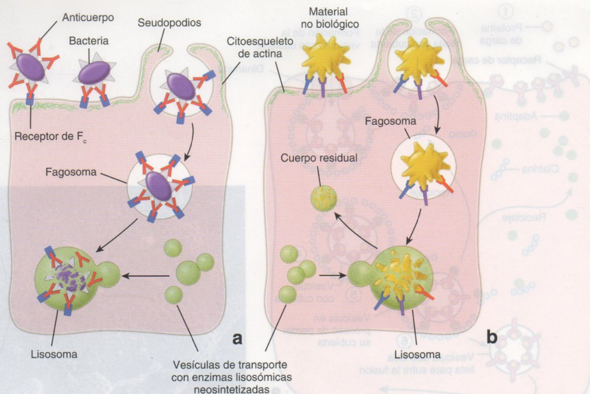


FIGURA 2.10 • **Fagocitosis. a.** Este dibujo ilustra los pasos en la fagocitosis de una partícula grande, como ocurre con una bacteria que ha muerto como consecuencia de una respuesta inmunitaria. La bacteria está rodeada de anticuerpos unidos a los antígenos de su superficie. Los receptores de F_c en la superficie de la membrana plasmática de las células fagocíticas reconocen la porción F_c de los anticuerpos. Esta interacción desencadena la reorganización del citoesqueleto de actina. La despolimerización y la repolimerización de los filamentos de actina generan proyecciones temporales de la membrana plasmática denominadas *seudopodios.* Estas proyecciones rodean la partícula en proceso de fagocitosis y que conducen a la formación de un fagosoma. Mediante la entrega dirigida de enzimas lisosómicas, el fagosoma madura para convertirse en un lisosoma que digiere su contenido fagocitado. **b.** Los materiales no biológicos, como las partículas de carbón, los polvos inorgánicos y las fibras de asbesto que se inhalan, al igual que los detritos celulares producto de la inflamación, se fagocitan sin la intervención de anticuerpos ni receptores de F_c. Estas partículas se unen a receptores múltiples de la membrana plasmática.

un proceso que requiere la despolimerización y la repolimerización de los microfilamentos.

En consecuencia, la fagocitosis es una **endocitosis clatrina-independiente**, pero **actina-dependiente**.

- **Endocitosis mediada por receptores**, que permite la entrada de moléculas específicas en la célula. En este mecanismo, los receptores para moléculas específicas, llamados **receptores de carga**, se acumulan en regiones bien definidas de la membrana celular. Estas regiones, que corresponden a las almadías lipídicas de la membrana plasmática, al final se convierten en **fositas con cubierta** (Fig. 2.11a).

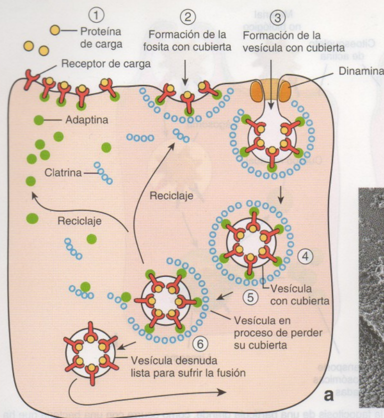
  El nombre de *fositas con cubierta* deriva de su aspecto con el microscopio electrónico (ME), bajo el cual aparece una acumulación de material electrodenso que representa la aglomeración de las moléculas de **clatrina** en la superficie citoplasmática de la membrana plasmática. Los receptores de carga reconocen y fijan moléculas específicas que entran en contacto con la membrana plasmática. Luego, las moléculas de clatrina se agrupan para armar una jaula, similar a un cesto, que contribuye a cambiar la forma de la membrana plasmática para que se produzca una invaginación (Fig. 2.11b).

  La clatrina interacciona con el receptor de carga a través de otro complejo proteico de cubierta, la **adaptina**, que desempeña un papel decisivo en la selección de las moléculas de carga adecuadas para ser transportadas hacia el interior de la célula. Así, las proteínas de carga seleccionadas y sus receptores se llevan desde el espacio extracelular hacia la luz de una vesícula en formación. La GTPasa llamada **dinamina**, una mecanoenzima grande (100 kDa), media la liberación de las vesículas con cubierta de clatrina en formación desde la membrana plasmática durante la endocitosis mediada por receptores. El tipo de vesícula que se forma como resultado de la endocitosis mediada por receptores se conoce como **vesícula con cubierta**, y el proceso en sí recibe el nombre de **endocitosis clatrina-dependiente**. Las vesículas con cubierta de clatrina también participan en el movimiento del material de carga desde la membrana plasmática hacia los endosomas tempranos, y desde el aparato de Golgi hacia los endosomas tempranos y tardíos.

Exocitosis

La exocitosis es el proceso por el cual una vesícula se mueve desde el citoplasma hacia la membrana plasmática, desde donde vierte su contenido en el espacio extracelular.

Una gran variedad de moléculas producidas por la célula para la exportación se envía desde el sitio de su formación hacia el aparato de Golgi. El paso siguiente comprende la clasificación y el envasado del producto de secreción en vesículas de transporte cuyo destino es fusionarse con la membrana plasmática en un proceso conocido como **exocitosis**. Proteínas específicas que hay en su superfi-



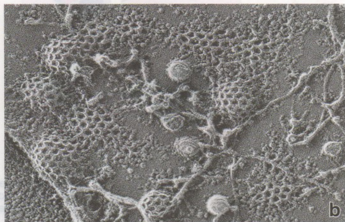


FIGURA 2.11 • **Endocitosis mediada por receptores. a.** El diagrama ilustra los pasos de la endocitosis mediada por los receptores, un mecanismo de transporte que permite la entrada selectiva de moléculas en la célula. 1) Los receptores de carga reconocen y fijan las moléculas específicas que entran en contacto con la membrana plasmática. Los complejos molécula-receptor de carga son reconocidos por la adaptina, una proteína que contribuye a seleccionar y reunir los complejos adecuados en regiones específicas de la membrana plasmática para su transporte hacia el interior de la célula. 2) Luego, las moléculas de clatrina se unen al complejo adaptina-receptor-molécula para organizarse formando una depresión poco profunda, a la manera de una cesta, que recibe el nombre de "fosita con cubierta". 3) Las interacciones de la clatrina determinan que la membrana plasmática se invagine aún más para formar una depresión de profundidad mayor, una fosita con cubierta desarrollada por completo que luego se desprende de la membrana superficial por la acción del complejo proteico de la dinámica, y se convierte entonces en una vesícula con cubierta 4) (es decir, la fosita se separa de la membrana plasmática). Así es como las proteínas de carga seleccionadas y sus receptores pasan desde el espacio extracelular hacia el interior de una vesícula con la cubierta en formación. Después de que se ha invaginado la membrana y se ha formado la vesícula, las proteínas de la cubierta se separan 5) y se reciclan para su uso ulterior. 6) La vesícula desnuda sigue su camino hacia algún orgánulo citoplasmático con el que se habrá de fusionar. **b.** Microfotografía electrónica de la superficie citoplasmática de la membrana plasmática de células A431 preparada con la técnica de congelación rápida y grabado profundo. En esta imagen, se ven fositas y vesículas con cubierta de clatrina en diferentes etapas de su formación. Obsérvese que tanto las fositas como las vesículas se forman en regiones desprovistas de filamentos de actina. Las vesículas de pinocitosis, que son pequeñas y uniformes, no poseen una cubierta de clatrina y se ubican muy próximas a los filamentos de actina. 200.000 ×. (Gentileza del doctor John E. Heuser, Washington University School of Medicine.)

cie (coatómeros como COP-I y COP-II) y median sus movimientos efectivizan el transporte intracelular de estas vesículas (véase la p. 48). Las moléculas que viajan por esta ruta con frecuencia sufren modificaciones químicas (p. ej., glucosilación, sulfatación) conforme atraviesan compartimentos celulares diferentes. La membrana que se añade a la membrana plasmática con la exocitosis retorna al compartimento citoplasmático mediante un proceso de endocitosis.

Hay dos mecanismos generales de exocitosis:

- En el **mecanismo constitutivo** las sustancias destinadas a la exportación se envían en forma continua hacia la membrana plasmática en vesículas de transporte. Las proteínas que abandonan las células mediante este proceso se secretan inmediatamente después de su síntesis y salen del aparato de Golgi, como se ve en la secreción de inmunoglobulinas por los plasmocitos y de procolágeno por los fibroblastos. Este mecanismo está presente en algún grado en todas las células. El MET permite comprobar que estas células carecen de gránulos de secreción.
- En el **mecanismo de secreción regulada**, células especializadas, como las células endocrinas y exocrinas y las neuronas, concentran las proteínas de secreción y las almacenan temporalmente en vesículas secretoras dentro del citoplasma (Fig. 2.12). En este caso, para que ocurra la secreción tiene que activarse un fenómeno regulador (un estímulo hormonal o nervioso), como sucede en la liberación de los gránulos de cimógeno por las células principales de la mucosa gástrica o por las células acinosas del páncreas. El estímulo señal causa la entrada temporal de Ca^{2+} en el citoplasma, lo cual, a su vez, estimula las vesículas de secreción para que se fusionen con la membrana plasmática y liberen su contenido hacia el exterior (Fig. 2.13).

Antes las vesículas de secreción con contenido de precursores inactivos (cimógenos) recibían el nombre de *gránulos de cimógeno*.

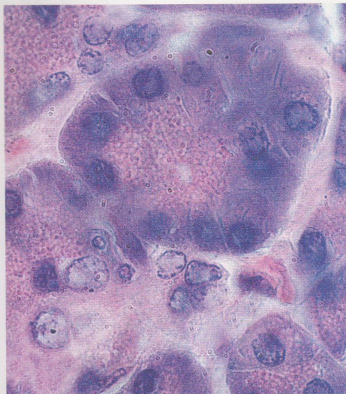


FIGURA 2.12 • **Microfotografía de células secretoras del páncreas.** Obsérvese que la región apical de las células está repleta de vesículas de secreción con contenido de proteínas listas para ser secretadas. La eliminación de los gránulos acumulados necesita un mecanismo de señalización externa. 860 ×.

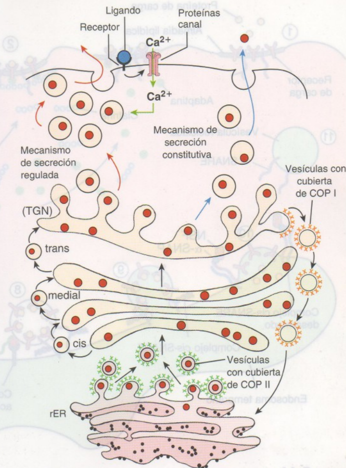


FIGURA 2.13 • **Diagrama que ilustra dos mecanismos de exocitosis.** Las proteínas de secreción se sintetizan en el retículo endoplasmático rugoso (RER). Después de su modificación postraduccional inicial, se envían al aparato de Golgi en vesículas con cubierta de COP-II. Luego de su modificación adicional en el aparato de Golgi, de su clasificación y de su envasado, el producto final de secreción se transporta hacia la membrana plasmática en vesículas que se forman en la red *trans*-Golgi (*TGN*). Obsérvese que entre las cisternas del aparato de Golgi ocurre un transporte retrógrado que está mediado por vesículas con cubierta de COP I. Se describen dos mecanismos de exocitosis distintos. Las *flechas azules* señalan el mecanismo constitutivo por el cual las proteínas abandonan la célula de inmediato después de su síntesis. En las células que usan este procedimiento, casi no se acumula producto de secreción y, por ende, son pocas las vesículas que se ven en el citoplasma. Las *flechas rojas* indican el mecanismo regulado en el cual la secreción de proteínas es regulada por estímulos hormonales o nerviosos. En las células que utilizan este mecanismo –como las de los ácinos pancreáticos que se ilustran en la Figura 2.12–, las proteínas de secreción se concentran y se almacenan temporalmente en vesículas dentro del citoplasma. Luego del estímulo adecuado, las vesículas de secreción se fusionan con la membrana plasmática y evacuan su contenido.

Además de los mecanismos de excreción, las proteínas pueden ser transportadas entre el aparato de Golgi y otros orgánulos siguiendo la vía endosómica. Estas vías o mecanismos se utilizan para enviar proteínas específicas de orgánulos (como las proteínas estructurales lisosómicas) a sus destinos adecuados.

La orientación precisa de las vesículas hacia el compartimento celular adecuado está bajo el control inicial de proteínas de acoplamiento y la especificidad está asegurada por interacciones entre proteínas SNARE, receptores para la fijación de NSF soluble.

Según se comentó antes, las vesículas neoformadas que brotan de la membrana donante (como la membrana celular o la membrana de una cisterna del aparato de Golgi) pueden fusionarse con varias membranas diana o blanco posibles dentro de la célula. Poco después de brotar y de desprenderse de su cubierta de clatrina, una vesícula tiene que orientarse hacia el compartimento celular adecuado. Un **mecanismo de orientación** puede analogarse con un chófer de taxi en una gran ciudad que lleva con éxito un pasajero a la dirección correcta.

En la célula, la dirección correcta es reconocida por una **Rab-GTPasa** unida a la membrana de la vesícula migrante. La Rab-GTPasa interacciona con las **proteínas de amarre**, ubicadas en la membrana diana. Esta interacción inicial permite el reconocimiento de la vesícula y recluta la cantidad necesaria de proteínas de amarre para el acoplamiento de la vesícula que llega. El **complejo de acoplamiento** entre la Rab-GTPasa y su receptor inmoviliza la vesícula cerca de la membrana diana (Fig. 2.14).

Para asegurar la orientación precisa, cada vesícula contiene una **proteína de membrana específica de vesícula** llamada **v-SNARE**. La membrana diana también contiene una proteína de membrana específica, la **t-SNARE** (*target*, 'diana o blanco'), que interacciona con la v-SNARE para formar el **complejo cis-SNARE**.

La SNARE es una familia de proteínas transmembrana cuyos miembros originalmente se agruparon según estuvieran ubicados

Proteína de carga
Almadía lipídica
Receptor de carga
Adaptina
Clatrina
Dinamina
Vesícula reciclada
v- SNARE
NSF
α-SNAP
Rab-GTPasa
Reciclaje
Complejo cis-SNARE desarmado
Complejo *cis*-SNARE
Proteína de amarre
Endosoma temprano
Complejo de acoplamiento
t- SNARE
Receptor de Rab GTPasa

FIGURA 2.14 • Pasos en la formación, la orientación, el acoplamiento y la fusión de las vesículas de transporte con la membrana diana. 1) Almadía lipídica con receptores de carga listos para interaccionar con las proteínas de carga. Obsérvese la presencia de la proteína de orientación específica v-SNARE. 2) Paso inicial en la formación de las vesículas: la unión del complejo de adaptina con la clatrina determina que se forme una fosita con cubierta. 3) Formación (brotación) de una vesícula con cubierta completamente armada 4). 5) Desarmado de la cubierta de clatrina. Nótese la expresión de la actividad de la Rab-GTPasa. 6) Adhesión de la vesícula a la membrana diana o blanco por la interacción de la Rab-GTPasa y de las proteínas de amarre. 7) Inicio del proceso de acoplamiento (reclutamiento de las proteínas de amarre). 8) Formación del complejo de acoplamiento entre la Rab-GTPasa y su proteína en la membrana diana: las v-SNARE en la vesícula inmovilizada interaccionan con las t-SNARE en la membrana diana para formar el complejo *cis*-SNARE. 9) Fusión de la vesícula con la membrana diana. 10) Entrega de la proteína de carga hacia el interior del compartimento endosómico temprano y desarmado del complejo *cis*-SNARE por la interacción del complejo proteico NSF/α-SNAP. 11) Reciclaje de las v-SNARE en las vesículas de transporte para su uso en otra ronda de orientación y fusión vesicular.



FIGURA 2.15 • Microfotografía electrónica de un endosoma temprano. Esta imagen obtenida mediante la técnica de congelación rápida y grabado profundo muestra la estructura de un endosoma temprano de *Dictyostelium*. Los endosomas tempranos se ubican cerca de la membrana plasmática y, como muchos otros compartimentos de clasificación, poseen una estructura tubulovesicular típica. Las porciones tubulares contienen la mayor parte de las proteínas integrales de la membrana que están destinadas al reciclaje, mientras que las porciones luminales reúnen las proteínas de secreción. La luz del endosoma está subdividida en compartimentos o *cisternas* múltiples por efecto de la invaginación de su membrana y sufre cambios morfológicos frecuentes. 15.000 ×. (Gentileza del doctor John E. Heuser, Washington University School of Medicine.)

en la membrana de la vesícula (v-SNARE) o en la membrana diana (t-SNARE). Estas proteínas garantizan la especificidad de la interacción entre una vesícula particular y su membrana diana, y también promueven la fusión de las membranas que sigue inmediatamente a la formación de los complejos cis-SNARE.

Luego de la fusión, los complejos SNARE se desarman con la ayuda del **complejo proteico NSF/a-SNAP** y se reciclan para su uso en otra ronda de fusión vesicular.

Endosomas

El MET permite comprobar en el citoplasma la presencia de compartimentos limitados por la membrana y que están relacionados con todos los mecanismos endocíticos descritos antes (Fig. 2.15). Estos compartimentos, llamados **endosomas tempranos** (o precoces o iniciales), están restringidos en una región del citoplasma cercana a la membrana celular, en donde las vesículas originadas a partir de esta membrana se fusionan. Desde aquí muchas vesículas retornan a la membrana plasmática. Sin embargo, una gran cantidad de vesículas originadas en los endosomas tempranos viaja hacia estructuras más profundas en el citoplasma, llamadas **endosomas tardíos** (o avanzados o finales). Es típico que estos últimos se conviertan en **lisosomas**.

Los endosomas pueden ser considerados orgánulos citoplasmáticos estables o estructuras temporarias formadas como consecuencia de la endocitosis.

Experimentos recientes sobre los mecanismos endocíticos realizados in vitro e in vivo indican dos modelos diferentes que explican el origen y la formación de los compartimentos endosómicos en la célula:

- El **modelo del compartimento estable** describe los endosomas tempranos y tardíos como orgánulos celulares estables comunicados a través del transporte vesicular con el medio externo y con el aparato de Golgi. Las vesículas con cubierta que se forman a partir de la membrana plasmática se fusionan sólo con los endosomas tempranos, porque ellos expresan receptores superficiales específicos. El receptor permanece como componente de la membrana del endosoma temprano.
- En el **modelo madurativo**, los endosomas se forman *de novo* a partir de vesículas endocíticas originadas en la membrana plasmática. Por consiguiente, la composición de la membrana del endosoma temprano cambia de manera progresiva a medida que algunos componentes se reciclan entre la superficie celular y el aparato de Golgi. Este proceso madurativo conduce a la formación de los endosomas tardíos primero y de los lisosomas después. Los receptores específicos que hay en los endosomas tempranos (p. ej., para las vesículas con cubierta) se eliminan por reciclaje, degradación o inactivación conforme este compartimento madura.

En realidad ambos modelos se complementan más que se contradicen en la descripción, en la identificación y en el estudio de los mecanismos por los cuales se incorporan las moléculas.

Los endosomas destinados a convertirse en lisosomas reciben enzimas lisosómicas neosintetizadas que se orientan a través del receptor de manosa-6-fosfato.

Algunos endosomas también están comunicados con el sistema de transporte vesicular del RER. Esta vía permite la entrega constante de las enzimas lisosómicas, o **hidrolasas**, neosintetizadas. Las

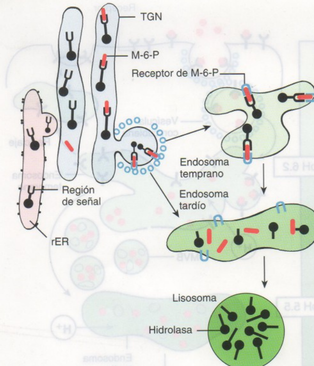


FIGURA 2.16 • **Mecanismos para el envío a destino de las enzimas lisosómicas de síntesis reciente.** Las enzimas lisosómicas (p. ej., las hidrolasas) se sintetizan y se glucosilan en el retículo endoplasmático rugoso (RER). Luego, se pliegan de forma específica para que se genere una región de señal que permite la modificación adicional dada por la adición de la manosa-6-fosfato (M-6-P). La M-6-P determina que la enzima funcione como diana para las proteínas específicas que poseen actividad de receptor de la M-6-P. Los receptores M-6-P están en la red *trans*-Golgi (TGN) del aparato de Golgi, donde las enzimas lisosómicas se clasifican y se envasan en vesículas que luego serán transportadas a los endosomas tempranos o tardíos.

hidrolasas se sintetizan en el RER en la forma de precursores inactivos, llamados **prohidrolasas**. Luego, esta proteína muy glucosilada se pliega de manera específica para que se forme una **región de señal** que queda expuesta en la superficie de la molécula. Esta señal de reconocimiento se crea cuando aminoácidos específicos se acercan mucho por el plegamiento tridimensional de la proteína. La región de señal en una proteína destinada al lisosoma es modificada después por varias enzimas que añaden **manosa-6-fosfato (M-6-P)** a la superficie de la prohidrolasa.

La M-6-P actúa como una diana para las proteínas específicas que poseen un **receptor de M-6-P**. Los receptores de M-6-P están en los endosomas tempranos y tardíos, en los lisosomas y en el aparato de Golgi, que participa en la clasificación y en la recuperación de las prohidrolasas secretadas, cuyo destino es el transporte hacia los endosomas (Fig. 2.16).

El medio ácido de los endosomas tardíos causa la liberación de las prohidrolasas desde los receptores de M-6-P. Después, las prohidrolasas se activan por escisión y por la extracción de los grupos fosfato de los residuos de manosa.

Los endosomas tempranos y tardíos son diferentes en cuanto a su ubicación en la célula, su morfología y su estado de acidificación y función.

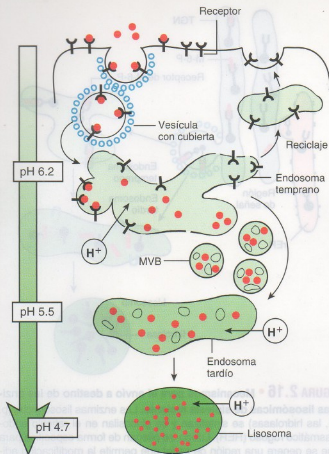


FIGURA 2.17 • **Representación esquemática de los compartimentos endosómicos de la célula.** En este dibujo, se ilustra el destino de las proteínas (*círculos rojos*) que sufren endocitosis desde la superficie celular para terminar en su destrucción lisosómica. Las proteínas primero se encuentran en vesículas endocíticas (con cubierta) que las entregan a los endosomas tempranos ubicados en la parte periférica del citoplasma. Como consecuencia de la capacidad de clasificación de los endosomas tempranos, los receptores suelen reciclarse hacia la membrana plasmática, y las proteínas incorporadas por endocitosis se transportan, mediante los cuerpos multivesiculares (MVB), hacia los endosomas tardíos ubicados cerca del aparato de Golgi y del núcleo. Las proteínas transportadas hacia los endosomas tardíos finalmente se degradarán en los lisosomas. Obsérvese la escala de acidez (*a la izquierda*) que indica los cambios del pH desde los endosomas tempranos hasta los lisosomas. La acidificación se consigue por medio del transporte activo de protones hacia el interior de los compartimentos endosómicos.

Los endosomas tempranos y tardíos están ubicados en sitios diferentes de la célula. Los **endosomas tempranos** se encuentran en el citoplasma más periférico, mientras que los endosomas tardíos con frecuencia se ubican cerca del aparato de Golgi y del núcleo. Los endosomas tempranos tienen una estructura tubulovesicular y la luz está subdividida en compartimentos (cisternas) por invaginación de la membrana. Su medio interno es apenas más ácido (pH 6,2 a 6,5) que el citoplasma de la célula. En cambio, los **endosomas tardíos** poseen una estructura más compleja y, con frecuencia, tienen membranas internas con aspecto de catáfilas de cebolla. Su pH es más ácido, con un promedio de 5,5.

Estudios con el MET permiten ver vesículas específicas que transportan sustancias entre los endosomas temprano y tardío. Estas vesículas, llamadas **cuerpos multivesiculares (MVB)**, son transportadores muy selectivos. Dentro de los endosomas tempranos, las proteínas cuyo destino es el transporte hacia los endosomas tardíos se clasifican y se separan de las proteínas destinadas al reciclaje y al envasado en los MVB (Fig. 2.17). En general, las sustancias que se transportan hacia los endosomas tardíos al final se degradan en los lisosomas en un proceso "por defecto" que no necesita ninguna señal adicional. Dado que los endosomas tardíos maduran hasta convertirse en lisosomas, también se denominan **prelisosomas**.

Los avances en la videomicroscopia han permitido a los investigadores observar el comportamiento complejo de estos orgánulos; los endosomas tardíos pueden fusionarse entre sí o con lisosomas maduros.

La función principal de los endosomas tempranos consiste en clasificar y reciclar las proteínas incorporadas por los mecanismos de endocitosis.

Los **endosomas tempranos** clasifican las proteínas que se han incorporado por los procesos de endocitosis. La forma y la geometría de los túbulos y de las vesículas que emergen del endosoma temprano crean un ambiente en el cual los cambios localizados del pH constituyen el fundamento del **mecanismo de clasificación**. Este mecanismo comprende la disociación de los ligandos de su proteína receptora; por ende, antes se llamaba a los endosomas tempranos *compartimentos de desacople de receptores y ligandos* (CURL). Además, es posible que el diámetro estrecho de los túbulos y las vesículas contribuya también a la clasificación de moléculas grandes, a las cuales puede impedírsele mecánicamente el ingreso en compartimentos de clasificación específicos. Luego de la clasificación, la mayor parte de las proteínas se reciclan con rapidez y el exceso de membrana se devuelve a la membrana plasmática.

El destino del complejo ligando-receptor incorporado depende de la capacidad de clasificar y reciclar que tiene el endosoma temprano.

En la célula, se dan los mecanismos siguientes para procesar los complejos ligando-receptor incorporados:

- **El receptor se recicla y el ligando se degrada.** Los receptores superficiales permiten que la célula incorpore sustancias de modo selectivo mediante el proceso de endocitosis. Este mecanismo ocurre con mucha frecuencia en la célula; es importante porque permite el reciclaje de los receptores de la superficie. La mayor parte de los complejos ligando-receptor se disocia en el pH ácido del endosoma temprano. El receptor, casi seguro una proteína integral de la membrana (véase la p. 29), se recicla hacia la superficie a través de vesículas que brotan de los extremos de los túbulos estrechos del endosoma temprano. Los ligandos suelen quedar secuestrados en la parte vacuolar esferoidal del endosoma que luego formará los MVB, los cuales transportarán el ligando hacia los endosomas tardíos para su degradación adicional en el lisosoma (Fig. 2.18a). Este mecanismo es el que se describe para los **complejos de lipoproteínas de baja densidad (LDL)-receptores de LDL**, los **complejos insulina-receptor GLUT (transportador de glucosa)** y para una gran variedad de **hormonas peptídicas** y sus receptores.
- **Tanto el receptor como el ligando se reciclan.** La disociación del complejo ligando-receptor no siempre acompaña el reciclaje del receptor. Por ejemplo, el pH bajo del endosoma disocia el

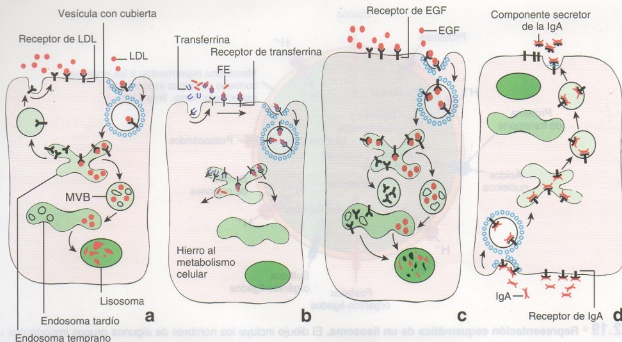


FIGURA 2.18 • **Destino del receptor y del ligando en la endocitosis mediada por receptores.** En esta figura, se ilustran cuatro mecanismos principales que determinan el destino de los complejos ligando-receptor incorporados. **a.** El complejo receptor-ligando incorporado se disocia; el receptor se recicla hacia la superficie celular y el ligando se envía hacia los endosomas tardíos para, finalmente, degradarse en los lisosomas. Este mecanismo es el que usan los complejos de lipoproteínas de baja densidad (LDL)-receptor de LDL, los complejos de insulina-receptor GLUT y diversos complejos de hormonas peptídicas-receptores. MVB = cuerpos multivesiculares. **b.** Tanto el receptor como el ligando incorporados se reciclan. No se produce disociación del complejo ligando-receptor y el complejo entero se recicla hacia la superficie. Un ejemplo de uso de este mecanismo es el complejo de hierro-transferrina/receptor de transferrina. Una vez que el hierro (*Fe*) se libera dentro del endosoma, el complejo de transferrina-receptor de transferrina retorna a la superficie celular, donde se libera la transferrina. **c.** El complejo ligando-receptor incorporado se disocia en el endosoma temprano. El receptor y el ligando libre se envían al compartimento endosómico tardío para su degradación adicional. Este mecanismo es el que usan muchos factores de crecimiento (p. ej., el complejo de factor de crecimiento epidérmico [EGF]/receptor de EGF). **d.** El complejo ligando-receptor incorporado atraviesa la célula. No ocurre la disociación, por lo que el complejo entero sufre transcitosis para ser liberado en un sitio diferente de la superficie celular. Este mecanismo se usa durante la secreción de inmunoglobulinas (IgA secretora) hacia la saliva. El complejo de anticuerpo IgA-receptor de IgA se incorpora desde la superficie basal de las células secretoras de la glándula salival y luego se secreta desde la superficie apical.

hierro de la proteína transportadora de hierro **transferrina**, pero la transferrina permanece asociada con su receptor. Una vez que el complejo transferrina-receptor retorna a la superficie celular, la transferrina, no obstante, se libera. Con el pH neutro extracelular, la transferrina otra vez debe fijar hierro para ser reconocida por su receptor y poder fijarse a él.

Un mecanismo similar se reconoce para las **moléculas I y II del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC)**, que se reciclan hacia la superficie celular con una proteína antigénica foránea unida a ellas (Fig. 2.18b).

- **Tanto el receptor como el ligando se degradan**. Este mecanismo se ha identificado para el **factor de crecimiento epidérmico (EGF)** y su receptor. Al igual que muchas otras proteínas, el EGF se une a su receptor en la superficie celular. El complejo se incorpora y transporta hacia los endosomas tempranos. Aquí, el EGF se disocia de su receptor y ambos se clasifican, envasan en MVB diferentes y transfieren hacia el endosoma tardío. Desde allí, el ligando y el receptor se transfieren hacia los lisosomas, en donde se degradan (Fig. 2.18c).
- **Tanto el receptor como el ligando se transportan a través de la célula**. Este mecanismo se utiliza para la secreción de **inmunoglobulinas (IgA secretora)** hacia la saliva o la secreción de la IgG hacia la leche materna. Durante este proceso, que por lo común se denomina **transcitosis**, las sustancias pueden sufrir modificaciones mientras son transportadas a través de la célula epitelial (Fig. 2-18d).

En el transporte de la IgG materna hacia el feto a través de la barrera placentaria, también participa un mecanismo similar.

Lisosomas

Los lisosomas son orgánulos digestivos que se descubrieron recién después de haber usado técnicas histoquímicas para detectar sus enzimas.

Los **lisosomas** son orgánulos con una abundancia de **enzimas hidrolíticas**, como las proteasas, las nucleasas, las glucosidasas, las lipasas y las fosfolipasas. Un lisosoma es un **compartimento digestivo principal** de la célula que degrada macromoléculas derivadas de los mecanismos endocíticos así como de la célula misma en un proceso conocido como "autofagia" (la cual consiste en la eliminación de componentes citoplasmáticos, en particular, orgánulos limitados por membrana, por digestión dentro de los lisosomas). Para más información sobre la autofagia, véase la página 41.

La primera teoría sobre la biogénesis lisosómica, formulada hace medio siglo, sostenía que los lisosomas se originaban como orgánulos completos y funcionales por brotación desde el aparato de

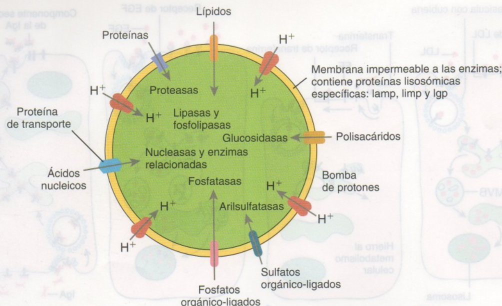


FIGURA 2.19 • **Representación esquemática de un lisosoma.** El dibujo incluye los nombres de algunos grupos importantes de enzimas que están en su interior y de sus respectivos sustratos. También se ilustran las principales proteínas específicas de la membrana lisosómica, al igual que otras pocas proteínas asociadas con el transporte a través de la membrana.

Golgi. Estos lisosomas recién formados se llamaron **lisosomas primarios**, en contraste con los **lisosomas secundarios**, que ya se habían fusionado con endosomas. Sin embargo, la teoría de los lisosomas primarios y secundarios ha demostrado que tiene poca validez conforme los datos de las nuevas investigaciones permiten un mejor conocimiento de los detalles sobre los mecanismos de secreción proteica y sobre el destino de las vesículas endocíticas.

En la actualidad se acepta ampliamente que los lisosomas se forman por una serie compleja de mecanismos que convergen en los endosomas tempranos y los transforman en lisosomas. Estos mecanismos son responsables de la entrega dirigida de las enzimas lisosómicas neosintetizadas y de las proteínas estructurales de la membrana lisosómica a los endosomas tardíos. Como se mencionó antes, las enzimas lisosómicas se sintetizan en el RER y se clasifican en el aparato de Golgi de acuerdo con su capacidad de unión a los receptores de M-6-P (véase la p. 37).

Los lisosomas poseen una membrana singular que es resistente a la digestión hidrolítica que ocurre en su luz.

Los lisosomas contienen un conjunto de enzimas hidrolíticas y están limitados por una membrana singular que resiste la hidrólisis por sus propias enzimas (Fig. 2.19). La **membrana lisosómica** tiene una estructura fosfolipídica no habitual provista de **colesterol** y un lípido exclusivo llamado **ácido lisobifosfatídico**. La mayor parte de las proteínas estructurales de la membrana lisosómica se clasifican en **proteínas de membrana asociadas con lisosomas (lamp), glucoproteínas de membrana lisosómica (lgp) y proteínas integrales de membrana lisosómica (limp)**. Las lamp, lgp y limp representan más del 50% del total de las proteínas de la membrana lisosómica y están muy glucosiladas en la superficie luminal. Moléculas de sacáridos cubren casi por completo la superficie luminal de estas proteínas, lo cual las protege de la digestión por las enzimas hidrolíticas. El ácido lisobifosfatídico de la membrana lisosómica despeñaría un papel importante en la restricción de la actividad de las enzimas hidrolíticas dirigida contra la membrana. La misma familia de proteínas se detecta también en los endosomas tardíos.

Además, los lisosomas y los endosomas tardíos poseen **bombas de protones (H^+)** que transportan iones H^+ hacia la luz del orgánulo para mantener un pH bajo (~ 4,7). La membrana lisosómica también contiene **proteínas transportadoras** que transportan los productos finales de la digestión (aminoácidos, sacáridos, nucleótidos) hacia el citoplasma, donde se utilizan en los procesos sintéticos de la célula o sufren exocitosis.

Ciertos fármacos pueden afectar la función lisosómica. Por ejemplo, la **cloroquina**, un compuesto utilizado en el tratamiento y la prevención del **paludismo**, es un agente lisosomotrópico que se acumula en los lisosomas. El fármaco eleva el pH del contenido lisosómico, con lo cual inactiva muchas enzimas del lisosoma. La acción de la cloroquina sobre los lisosomas es la causa de su actividad antipalúdica; el fármaco se concentra en la vacuola digestiva ácida del agente patógeno (p. ej., *Plasmodium falciparum*) e interfiere su proceso digestivo, por lo que al final sobreviene la muerte del parásito.

Las proteínas de la membrana lisosómica se sintetizan en el RER y poseen una señal específica que las orienta hacia el lisosoma.

Como se mencionó antes, en el transporte intracelular que conduce a la entrega de muchas enzimas lisosómicas solubles a los endosomas tardíos y a los lisosomas, participan la señal de M-6-P y su receptor. Todas las proteínas de membrana destinadas a los lisosomas (y a los endosomas tardíos) se sintetizan en el RER y luego pasan al aparato de Golgi para su clasificación. Sin embargo, no contienen las señales de M-6-P, y deben ser orientadas hacia los lisosomas por un mecanismo diferente. La señal de orientación para las proteínas integrales de la membrana consiste en un dominio C-terminal citoplasmático corto, que es reconocido por complejos proteicos de adaptina y envasado en vesículas con cubierta de clatrina.

Estas proteínas alcanzan su destino mediante uno de dos mecanismos:

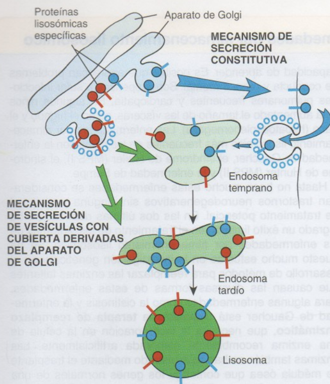


FIGURA 2.20 • **Biogénesis del lisosoma.** El diagrama ilustra los mecanismos regulador y constitutivo para el envío de las proteínas específicas de la membrana lisosómica hacia los endosomas temprano y tardío. La membrana lisosómica posee proteínas específicas muy glucosiladas que la protegen de la digestión mediante las enzimas lisosómicas. Estas proteínas específicas del lisosoma se sintetizan en el retículo endoplasmático rugoso, se transportan hacia el aparato de Golgi y alcanzan su destino final por dos mecanismos. Las *flechas azules* indican el mecanismo de secreción constitutivo por el cual ciertas proteínas de la membrana lisosómica abandonan el aparato de Golgi y se envían hacia la superficie celular. Desde allí, sufren endocitosis y, a través de los compartimientos endosómicos temprano y tardío, al final alcanzan los lisosomas. Las *flechas verdes* señalan el mecanismo de secreción de vesículas con cubierta derivadas del aparato de Golgi. En este caso, otras proteínas lisosómicas, después de haber sido clasificadas y envasadas, abandonan el aparato de Golgi en vesículas con cubierta de clatrina para fusionarse con los endosomas temprano y tardío.

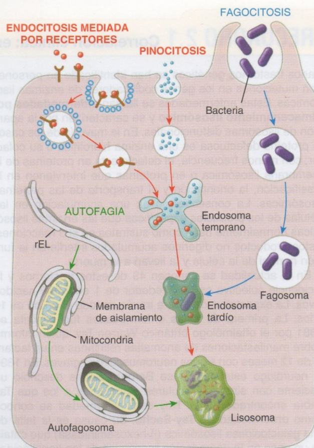


FIGURA 2.21 • **Mecanismos de entrega de material para la digestión en los lisosomas.** La mayor parte de las partículas extracelulares pequeñas se incorporan tanto por endocitosis mediada por receptores como por pinocitosis. Estos dos mecanismos de endocitosis se señalan con *flechas rojas*. Las partículas extracelulares grandes, como las bacterias o los detritos celulares, se envían a los lisosomas para su digestión mediante el mecanismo de la fagocitosis (*flechas azules*). La célula también utiliza los lisosomas para digerir sus propios orgánulos y otras partículas o proteínas intracelulares mediante el mecanismo de la autofagia (*flechas verdes*). Las partículas intracelulares son aisladas de la matriz citoplasmática por la membrana de aislamiento del retículo endoplasmático liso (REL); luego, se transportan hacia los lisosomas y ulteriormente se degradan.

- En el **mecanismo de secreción constitutiva**, las limp abandonan el aparato de Golgi en las vesículas con cubierta y son enviadas hacia la superficie celular. Desde allí, son incorporadas por endocitosis y, a través de los compartimientos endosómicos temprano y tardío, por último llegan a los lisosomas (Fig. 2.20).
- En el **mecanismo de secreción de vesículas con cubierta derivadas del Golgi,** las limp, después de clasificarse y envasarse, abandonan el aparato de Golgi en vesículas con cubierta de clatrina (véase la Fig. 2.20). Estas vesículas de transporte son enviadas al endosoma tardío y se fusionan con él como resultado de la interacción entre los componentes v-SNARE específicos del endosoma y las proteínas de acoplamiento t-SNARE (véase la p. 35).

Tres mecanismos diferentes entregan material para la digestión intracelular en los lisosomas.

Según su naturaleza, el material para la digestión dentro de los lisosomas llega a ellos por mecanismos diferentes (Fig. 2.21). En el proceso de digestión, la mayor parte del material proviene de la endocitosis; no obstante, la célula también utiliza los lisosomas para digerir sus propios componentes obsoletos, orgánulos que no funcionan y moléculas innecesarias.

Hay tres mecanismos para la digestión:

- Las **partículas extracelulares grandes**, como las bacterias, los detritos celulares y otros materiales extraños, ingresan por un proceso llamado fagocitosis. Un **fagosoma**, formado al incorporarse el material en el citoplasma, luego recibe enzimas hidrolíticas para convertirse en un endosoma tardío, el cual madura hasta convertirse en un lisosoma.
- Las **partículas extracelulares pequeñas**, como las proteínas extracelulares, las proteínas de la membrana plasmática y los complejos ligando-receptor, ingresan por **pinocitosis** y **endocitosis mediada por receptores**. Estas partículas siguen la vía endocítica a través de los compartimientos endosómicos temprano y tardío y, por último, se degradan en los lisosomas.

• RECUADRO 2.1 Correlación clínica: enfermedades por almacenamiento lisosómico

Varios trastornos genéticos se han identificado en personas con mutaciones en los genes codificadores de enzimas lisosómicas. Estas enfermedades se llaman **enfermedades por almacenamiento lisosómico** y se caracterizan por la aparición de lisosomas disfuncionales. En la mayoría de los casos la proteína defectuosa es una enzima hidrolítica o su cofactor; con menos frecuencia, el defecto está en proteínas de la membrana lisosómica o en proteínas que intervienen en la clasificación, la orientación y el transporte de las proteínas lisosómicas. La consecuencia es una acumulación en las células de los productos específicos que las enzimas lisosómicas normalmente usan como sustratos en sus reacciones. Estos productos no digeridos acumulados interfieren la función normal de la célula y la llevan a la muerte.

En la actualidad se conocen 49 de estos trastornos y la incidencia colectiva es de alrededor de 1 en 7.000 nacidos vivos. La expectativa de vida a través de todo el grupo es 15 años. La primera de estas enfermedades fue descrita en 1881 por el oftalmólogo británico Warren Tay, quien informó sobre manifestaciones de anomalías retinianas en un lactante de 12 meses con signos neuromusculares graves. En 1896 el neurólogo estadounidense Bernard Sachs describió un paciente con síntomas oculares semejantes a los que Tay había encontrado antes. Hoy esta enfermedad se conoce como **enfermedad de Tay-Sachs**. Su causa es la falta de una galactosidasa lisosómica (β-hexosaminidasa) que cataliza un paso en la degradación lisosómica de los gangliósidos en las neuronas. La acumulación resultante del gangliósido GM_2, que se encuentra en estructuras laminillares concéntricas en cuerpos residuales de las neuronas, interfiere funcionamiento celular normal.

Los niños nacidos con enfermedades por almacenamiento lisosómico suelen aparecer normales al nacer pero pronto exhiben signos clínicos de la enfermedad. Con frecuencia experimentan crecimiento lento, exhiben cambios en los rasgos faciales y adquieren deformidades óseas y articulares que conducen a restricciones importantes del movimiento de los miembros. Pueden perder habilidades adquiridas como el habla y la capacidad de aprender. Es posible que aparezcan problemas de conducta y retraso mental. Son propensos a sufrir infecciones pulmonares frecuentes y cardiopatía. En algunos niños está aumentado el tamaño de las vísceras, como el hígado y el bazo (hepatoesplenomegalia). Las enfermedades por almacenamiento lisosómico más frecuentes en los niños son la enfermedad de Gaucher, el síndrome de Hurler (MPS I), el síndrome de Hunter (MPS II) y la enfermedad de Pompe.

Hasta no hace mucho estas enfermedades se consideraban trastornos neurodegenerativos sin ninguna posibilidad de tratamiento potencial. En las dos últimas décadas se ha logrado un éxito limitado en el tratamiento de los síntomas de las enfermedades por almacenamiento lisosómico. Se ha puesto mucho esfuerzo en la investigación genética y en el desarrollo de métodos para reemplazar las enzimas faltantes que causan las diversas formas de estas enfermedades. Para algunas enfermedades como la cistinosis y la enfermedad de Gaucher está disponible la **terapia de reemplazo enzimático**, que necesita la incorporación en la célula de una enzima recombinante elaborada artificialmente. Las enzimas también se han administrado mediante el trasplante de médula ósea que contenga los genes normales de una persona no afectada. El éxito de la terapia de reemplazo enzimático con frecuencia está limitado por la biodistribución insuficiente de las enzimas recombinantes y por el costo elevado. Entre las estrategias de aparición reciente para el tratamiento de las enfermedades por almacenamiento lisosómico puede mencionarse la **terapia farmacológica con carabinas**, en las cuales se entregan moléculas tutoras o carabinas a las células afectadas. En algunos casos las carabinas sintéticas pueden contribuir al plegamiento de las enzimas mutadas para mejorar su estabilidad y acelerar su entrega al lisosoma. En el futuro, la combinación de diferentes tratamientos –como el reemplazo enzimático, las carabinas farmacológicas y las **terapias de transferencia génica**– y el desarrollo de las pruebas diagnósticas para los neonatos permitirán la detección precoz, y mejorará la evolución clínica de los pacientes con estas enfermedades.

Reseña de las enfermedades por almacenamiento lisosómico más frecuentes

Enfermedad	Deficiencia proteica	Producto acumulado (o proceso defectuoso)
Trastornos de la degradación de los esfingolípidos		
Enfermedad de Gaucher	Glucocerebrosidasa	Glucosilceramida
Enfermedad de Tay-Sachs	β-Hexosaminidasa, subunidad α	Gangliósido GM_2
Enfermedad de Sandhoff	β-Hexosaminidasa, subunidad β	Gangliósido GM_2, oligosacáridos
Enfermedad de Krabbe	Galactosilceramidasa	Gal-ceramida, gal-esfingosina
Enfermedad de Niemann-Pick A,B	Esfingomielinasa	Esfingomielina
Trastornos de la degradación de las glucoproteínas		
Aspartilglucosaminuria	Aspartilglucosaminidasa	Oligosacáridos N-ligados
α-Manosidosis	α-Manosidasa	α-Manósidos

Reseña de las enfermedades por almacenamiento lisosómico más frecuentes (Cont.)

Enfermedad	Deficiencia proteica	Producto acumulado (o proceso defectuoso)
Trastornos de la degradación de los glucosaminoglucanos		
Síndrome de Hurler (mucopolisacaridosis I, MPS I)	α-L-iduronidasa	Dermatán sulfato, heparán sulfato
Síndrome de Hunter (MPS II)	L-iduronato sulfatasa	Dermatán sulfato, heparán sulfato
Síndrome de Maroteaux-Lamy (MPS IV)	GalNac 4-sulfatasa/arilsulfatasa B	Dermatán sulfato
Otros trastornos por deficiencia monoenzimática		
Enfermedad de Pompe (glucogenosis II)	α-1,4-glucosidasa	Glucógeno
Enfermedad de Wolman (xantomatosis familiar)	Lipasa ácida	Ésteres del colesterol, triacilgliceroles
Enfermedad de Canavan (deficiencia de aspartoacilasa)	Aspartoacilasa	Ácido N-acetilaspártico
Trastornos de la biogénesis lisosómica		
Enfermedad de células de inclusión (células I), mucolipidosis II	GlcNac-1-fosfotransferasa (GlcNacPTasa); conduce a defectos en la clasificación de la mayoría de las enzimas hidrolíticas solubles del lisosoma	Faltan las hidrolasas lisosómicas en los lisosomas
Trastornos de la membrana lisosómica		
Enfermedad de Danon	lamp2	Hay vesículas autofágicas
Cistinosis	Cistinosina (transportador de cistina)	Cistina

- Las **partículas intracelulares,** como los orgánulos enteros, las proteínas citoplasmáticas y otros componentes celulares, son aisladas de la matriz citoplasmática por membranas del retículo endoplasmático, transportadas hacia los lisosomas y degradadas en un proceso denominado **autofagia** (véase la p. 43).

Además, algunas células (p. ej., los osteoclastos que participan en la resorción ósea y los neutrófilos que intervienen en la inflamación aguda) pueden liberar las enzimas lisosómicas directamente hacia el espacio extracelular para digerir componentes de la matriz extracelular.

Los lisosomas de algunas células son reconocibles bajo el microscopio óptico por su cantidad, su tamaño o su contenido.

Los abundantes gránulos azurófilos de los **neutrófilos** (leucocitos) son lisosomas y se reconocen en aglomeraciones por su tinción específica. En los **macrófagos**, con frecuencia se identifican lisosomas que contienen partes de células destruidas y bacterias fagocitadas.

La degradación hidrolítica del contenido de los lisosomas a menudo produce una vacuola repleta de detritos llamada **cuerpo residual**, que puede perdurar durante toda la vida de la célula. Por ejemplo, en las neuronas los cuerpos residuales reciben el nombre de **pigmento de desgaste** (*das Alterspigment* de los alemanes) o **gránulos de lipofuscina**. Los cuerpos residuales son una característica normal del envejecimiento celular. La falta de ciertas enzimas lisosómicas puede causar la acumulación patológica de sustrato no digerido en los cuerpos residuales. Esto puede conducir a varios trastornos que, de forma colectiva, se denominan **enfermedades por almacenamiento lisosómico** (véase el Recuadro 2.1).

Autofagia

La **autofagia** constituye el mecanismo celular principal por medio del cual varias proteínas citoplasmáticas, orgánulos y otras estructuras celulares se degradan en el compartimiento lisosómico (Fig. 2.22). Este importante proceso mantiene un equilibrio bien controlado entre las funciones celulares anabólicas y catabólicas, y permite que la célula elimine los orgánulos no deseados o innecesarios. Los componentes de los orgánulos digeridos se reciclan y se reutilizan para el crecimiento y el desarrollo normales de la célula.

Las proteínas citoplasmáticas y los orgánulos también son sustratos para la degradación lisosómica en el proceso de autofagia.

La autofagia desempeña un papel fundamental durante el ayuno, la diferenciación, el envejecimiento y la muerte de las células. En los últimos años, mediante la aplicación de pruebas de detección genética originalmente desarrolladas para levaduras, los investigadores han descubierto varios **genes relacionados con la autofagia (genes Atg)** en el genoma de las células de mamífero. La presencia

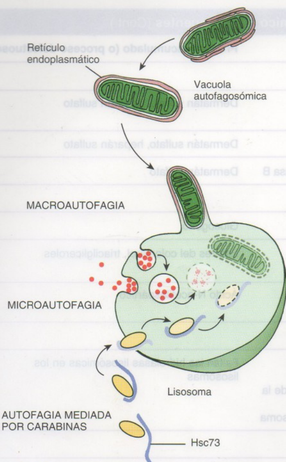


FIGURA 2.22 • **Tres mecanismos autofágicos para la degradación de los componentes citoplasmáticos.** En la *macroautofagia*, una parte del citoplasma o un orgánulo completo se rodea de una membrana intracelular del retículo endoplasmático para formar una vacuola autofagosómica de membrana doble. Después de la fusión con un lisosoma, la membrana interna y el contenido de la vacuola se degradan. En la *microautofagia* se introducen proteínas citoplasmáticas en los lisosomas por invaginación de la membrana lisosómica. La *autofagia mediada por carabinas* es el proceso más selectivo para la degradación de proteínas citoplasmáticas específicas en el lisosoma. Este mecanismo necesita la colaboración de proteínas llamadas *carabinas*. La carabina hsc73 se une a la proteína y contribuye a transportarla hacia la luz del lisosoma, donde finalmente se degrada.

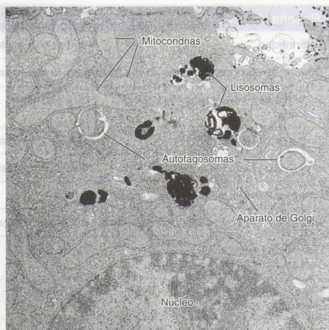


FIGURA 2.23 • **Microfotografía electrónica de autofagosomas en un hepatocito.** En esta microfotografía electrónica, se ven varios autofagosomas que contienen mitocondrias en proceso de degradación. Nótense los lisosomas circundantes que se han teñido con una técnica para fosfatasa ácida. 12.600 ×. (Gentileza del doctor William A. Dunn, Jr.)

de sustancias nutritivas y factores de crecimiento adecuados estimula la actividad enzimática de una serina/treonina cinasa conocida como **diana de rapamicina de mamífero (mTOR** = *mammalian target of rapamycin*). La actividad de la mTOR elevada ejerce un efecto inhibidor sobre la autofagia. Lo opuesto ocurre en la privación de sustancias nutritivas, la hipoxia y la temperatura alta, en las cuales la falta de actividad de la mTOR produce la activación de los genes Atg. La consecuencia de esto es la formación de un **complejo regulador de la autofagia por la proteína cinasa Atg1**, que inicia el proceso de la autofagia.

Por lo general, este proceso se divide en tres mecanismos bien caracterizados:

- La **macroautofagia**, o simplemente autofagia, es un proceso inespecífico en el que una parte del citoplasma o un orgánulo entero primero se rodea por una membrana intracelular doble o multilaminar del retículo endoplasmático, llamada **membrana de aislamiento**, para formar una vacuola denominada **autofagosoma**. A este proceso contribuyen proteínas codificadas por varios genes Atg. Al principio el complejo que contiene las **proteínas Atg12-Atg5-Atg16L** se fija a una parte del retículo endoplasmático y localiza la membrana de aislamiento. A continuación se recluta la **Atg8**, que se une a la membrana. En conjunto cambian la forma de la membrana de aislamiento, la cual se curva para rodear y sellar un orgánulo destinado a la digestión en la luz del autofagosoma. Una vez que se ha completado la formación del autofagosoma, el complejo Atg12-Atg5-Atg16L y la Atg8 se disocian de esta estructura. Luego de la entrega orientada de enzimas lisosómicas, el autofagosoma madura para convertirse en un lisosoma. La membrana de aislamiento se desintegra dentro del compartimiento hidrolítico de un lisosoma. La macroautofagia ocurre en el hígado durante las primeras etapas de la inanición (Fig. 2.23).
- La **microautofagia** también es un proceso inespecífico en el cual proteínas citoplasmáticas se degradan en un procedimiento lento y continuo en condiciones fisiológicas normales. En la microautofagia, las pequeñas proteínas citoplasmáticas solubles se introducen en los lisosomas por invaginación de la membrana lisosómica.
- La **autofagia mediada por carabinas** es el único proceso selectivo de degradación proteica y requiere la colaboración de carabinas citosólicas específicas como la **proteína tutora de choque térmico** llamada **hsc73**. Este proceso se activa durante la privación de sustancias nutritivas y necesita la presencia de señales de orientación en las proteínas que se han de degradar y de un receptor específico en la membrana lisosómica. El transporte directo mediado por carabinas se parece al proceso de importación proteica hacia otros varios orgánulos celulares: la hsc73 se une a la proteína y contribuye a su transporte a través de la mem-

brana lisosómica hacia la luz del lisosoma, donde finalmente se degrada. La autofagia mediada por carabinas tiene a su cargo la degradación de alrededor del 30% de las proteínas citoplasmáticas en órganos como el hígado o los riñones.

Degradación mediada por proteasomas

Además de la vía lisosómica de degradación proteica, las células poseen la capacidad de destruir proteínas sin la participación de los lisosomas. Este proceso ocurre dentro de grandes complejos proteicos citoplasmáticos o nucleares llamados **proteasomas**. Los proteasomas son complejos de proteasas dependientes del ATP que destruyen proteínas que han sido rotuladas de manera específica para seguir este mecanismo. Las células utilizan la **degradación mediada por proteasomas** para destruir proteínas anormales que están mal plegadas o desnaturalizadas o que contienen aminoácidos anormales. Este mecanismo también degrada proteínas reguladoras normales de vida corta que necesitan ser inactivadas y degradadas con rapidez, como las ciclinas mitóticas que regulan la progresión del ciclo celular, los factores de transcripción, los supresores de tumores o los promotores de tumores.

Las proteínas destinadas a la degradación mediada por los proteasomas necesitan ser reconocidas y rotuladas específicamente con una cadena de poliubicuitina.

La degradación de una proteína en el mecanismo mediado por los proteasomas comprende dos pasos sucesivos:

- **Poliubicuitinización**, en la cual las proteínas destinadas a la degradación se rotulan de forma repetida por medio de la unión covalente de una proteína pequeña (8,5 kDa) llamada **ubicuitina**. La reacción de rotulado es catalizada por tres ligasas de ubicuitina que reciben el nombre de **enzimas activadoras de ubicuitina E1, E2 y E3**. En una cascada de reacciones enzimáticas, la proteína que debe rotularse primero se marca con una sola molécula de ubicuitina. Esto crea una señal para la unión consecutiva de varias otras moléculas de ubicuitina, con lo que se forma una cadena lineal de conjugados de ubicuitina. Una proteína destinada a la destrucción dentro del proteasoma debe estar rotulada con por lo menos cuatro moléculas de ubicuitina en la forma de una **cadena de poliubicuitina** que sirve como señal de degradación para el complejo proteasómico.
- **Degradación de la proteína rotulada por el complejo proteasómico 26S**. Cada proteasoma consiste en un cilindro hueco con la forma de un barril que contiene una **partícula central (PC) 20S** que facilita la actividad proteásica multicatalítica en la cual las proteínas poliubicuitinizadas se degradan en polipéptidos pequeños y aminoácidos. En cada extremo del cilindro de la PC hay una **partícula reguladora (PR) 19S**; una PR que forma la tapa del barril reconoce los rótulos de poliubicuitina, despliega la proteína y regula su entrada en la cámara de destrucción. La PR del lado opuesto (en la base) del barril libera péptidos cortos y aminoácidos después de que se ha completado la degradación de la proteína. Las **enzimas desubicuitinizantes (DUB)** liberan moléculas de ubicuitina individuales que se reciclan (Fig. 2.24).

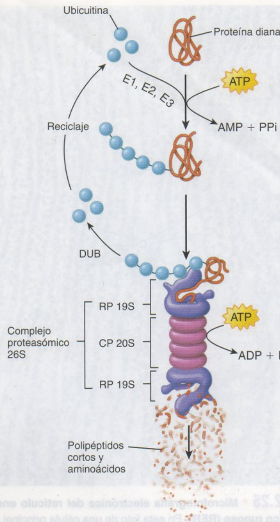


FIGURA 2.24 • Degradación mediada por el proteasoma. Este mecanismo de degradación comprende el rotulado de las proteínas destinadas a la destrucción con una cadena de poliubicuitina y su ulterior degradación en el complejo proteasómico con la liberación de moléculas de ubicuitina individuales reutilizables. En presencia de ATP, la ubicuitina es activada por un complejo de tres enzimas activadoras de ubicuitina (E1, E2 y E3) para formar una cadena de poliubicuitina individual que actúa como señal de degradación para el complejo proteasómico 26S. La partícula reguladora (PR 19S), que forma la tapa de la cámara principal de destrucción proteica (partícula central 20S), reconoce los rótulos de poliubicuitina, despliega la proteína y la inserta en la cámara de destrucción al tiempo que regula su entrada en ella. La partícula reguladora situada en el extremo opuesto de la cámara libera péptidos cortos y aminoácidos después de completada la degradación de la proteína. Las enzimas desubicuitinizantes (DUB) liberan moléculas de ubicuitina individuales, las cuales se reciclan.

Hay dos grupos de patologías asociadas con el mal funcionamiento de la degradación mediada por los proteasomas. El primer grupo de enfermedades es el resultado de la pérdida de la función proteasómica debido a las mutaciones en el sistema de las enzimas activadoras de la ubicuitina. Esto conduce a una disminución de la degradación proteica y a su acumulación subsiguiente en el citoplasma celular (p. ej., en el síndrome de Angelman y en la enfermedad de Alzheimer). El segundo grupo de enfermedades surge de una aceleración en la degradación proteica debido a la expresión exagerada de las proteínas que participan en este sistema (p. ej., en infecciones con el virus del papiloma humano). El descubrimiento reciente de los inhibidores específicos de los proteasomas ha generado esperanzas para el tratamiento contra el cáncer y contra ciertas infecciones por virus.

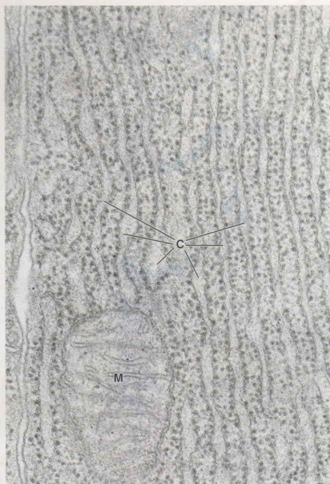


FIGURA 2.25 • **Microfotografía electrónica del retículo endoplasmático rugoso (RER).** En esta foto de una célula principal del estómago, se ve que las cisternas (*C*) del RER están muy juntas y son paralelas entre sí. En la superficie citoplasmática de la membrana que limita las cisternas, hay polirribosomas. La imagen de las membranas repletas de ribosomas adosados es el origen de la denominación *retículo endoplasmático rugoso*. En el citoplasma, hay unos pocos ribosomas libres. *M*, mitocondria. 50.000 ×.



FIGURA 2.26 • **Microfotografía electrónica del RER y de los complejos de polirribosomas.** En esta imagen, se ve un pequeño sector del RER seccionado en dos planos y contiguo al núcleo. El retículo está curvado dentro del corte. Por consiguiente, en los ángulos superiores izquierdo y derecho, las membranas del retículo se seccionaron en sentido transversal. En el centro de la foto, el RER describe una curva y se ve de frente la superficie de la cisterna. Los conjuntos múltiples de puntos electrodensos organizados en espiral (*flechas*) son hileras de ribosomas reunidos en complejos llamados "polirribosomas", que se ocupan de la traducción activa de moléculas de mRNA. 38.000 ×.

Retículo endoplasmático rugoso

El sistema de síntesis proteica de la célula está compuesto por el retículo endoplasmático rugoso y por los ribosomas.

El citoplasma de diversas células cuya principal función es sintetizar proteínas se tiñe intensamente con los colorantes básicos. La tinción basófila se debe a la presencia del RNA. La parte del citoplasma que se tiñe con el colorante básico se denomina **ergastoplasma**. El ergastoplasma en las células secretoras (p. ej., de las células acinosas pancreáticas) es la imagen microscópica óptica del orgánulo llamado **retículo endoplasmático rugoso (RER)**.

Con el MET, el RER aparece como una serie de sacos membranosos aplanados e interconectados, llamados **cisternas**, con partículas adosadas a toda la superficie externa de la membrana (Fig. 2.25). Estas partículas, denominadas **ribosomas**, están adheridas a la membrana del RER por proteínas de acoplamiento ribosómico. Los ribosomas miden 15 a 20 nm de diámetro y se componen de una subunidad menor y una subunidad mayor. Cada subunidad contiene **RNA ribosómicos (rRNA)** de distintas longitudes, así como gran cantidad de proteínas diferentes. En muchos casos, el RER es continuo con la membrana externa de la envoltura nuclear (véase más adelante). Los grupos de ribosomas forman sucesiones espiraladas cortas que reciben el nombre de **polirribosomas** o **polisomas** (Fig. 2.26), en las cuales muchos ribosomas están adheridos a una hebra (molécula) del **RNA mensajero (mRNA)**.

La síntesis proteica comprende los procesos de transcripción y traducción.

La producción de proteínas por la célula comienza con la **transcripción**, en la que el código genético para una proteína se transcribe desde el DNA a un **pre-mRNA**. Luego de las modificaciones postranscripcionales de la molécula de pre-mRNA (que comprenden el corte y el empalme del RNA, es decir, la escisión de los intrones y la reunión de los exones, la adición de una cola de poliadenosina en el extremo 3' y la formación de un capuchón de metilguanosina en el extremo 5'), la molécula de **mRNA** maduro resultante abandona el núcleo y migra hacia el citoplasma (Fig. 2.27). La

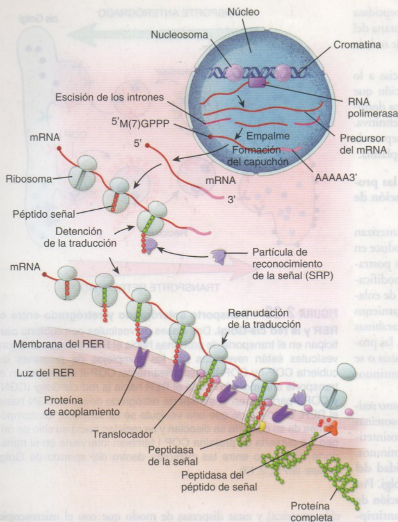


FIGURA 2.27 • **Reseña de los acontecimientos durante la síntesis proteica.** La síntesis de las proteínas comienza dentro del núcleo con la transcripción, durante la cual, el código genético para una proteína se transcribe del DNA a los precursores del RNA. Después de las modificaciones postranscripcionales de la molécula de pre-mRNA (que comprenden el corte y el empalme del RNA, es decir, la escisión de los intrones y la reunión de los exones, la adición de una cola de poliadenosina en el extremo 3' y la formación de un capuchón de metilguanosina en el extremo 5'), la molécula de mRNA madura resultante abandona el núcleo y se dirige al citoplasma. Allí, el complejo ribosómico lee la secuencia del mRNA durante el proceso de la traducción para formar una cadena polipeptídica. El primer grupo de 15 a 60 aminoácidos en el extremo aminoterminal de un polipéptido recién sintetizado constituye una secuencia de señal (péptido señal) que dirige la proteína a su destino (p. ej., a la luz del RER). El péptido señal interacciona con una partícula de reconocimiento de la señal (SRP), que detiene el crecimiento adicional de la cadena polipeptídica hasta su reubicación sobre la membrana del RER. La unión de la SRP a una proteína de acoplamiento en la superficie citoplasmática del RER alinea el ribosoma con la proteína translocadora. La unión del ribosoma al translocador causa la disociación del complejo SRP-proteína de acoplamiento, el cual se aleja del ribosoma, y se reanuda la síntesis proteica. La proteína translocadora guía la cadena polipeptídica hacia la luz de la cisterna del RER. La secuencia de señal es escindida del polipéptido por la peptidasa de la señal y, a continuación, es digerida por las peptidasas del péptido señal. Al completarse la síntesis proteica, el ribosoma se separa de la proteína translocadora.

transcripción está seguida por la **traducción**, en la cual el mensaje codificado contenido en el mRNA es "leído" por complejos ribosómicos para formar un polipéptido. Una sola molécula típica de mRNA puede unirse a muchos ribosomas, que quedan separados por una distancia mínima de 80 nucleótidos, con lo que se forma un **complejo polirribosómico** o **polisoma**. Un polisoma adherido a la superficie citoplasmática del RER puede traducir una sola molécula de mRNA y producir muchas copias de una proteína particular al mismo tiempo. En cambio, los **ribosomas libres** se encuentran en el citoplasma, pero no están asociados con ninguna membrana intracelular, aunque desde los puntos de vista estructural y funcional son idénticos a los polisomas del RER.

Las diferencias en la estructura de los ribosomas procarióticos (bacterianos) y eucarióticos fueron aprovechadas por los investigadores que descubrieron compuestos químicos (antibióticos) que se unen a los ribosomas bacterianos y detienen una infección bacteriana sin lesionar las células de la persona infectada. Varios tipos de antibióticos, como los aminoglucósidos (estreptomicina), los macrólidos (eritromicina), las lincosamidas (clindamicina), las tetraciclinas y el cloranfenicol, inhiben la síntesis proteica porque se unen a diferentes porciones de los ribosomas bacterianos.

El transporte postraduccional de una proteína está dirigido por péptidos de señal.

La mayor parte de las proteínas que se sintetizan para la exportación o para convertirse en un componente de orgánulos específicos (como la membrana plasmática, la matriz mitocondrial, el retículo endoplasmático o el núcleo) necesitan señales de clasificación que las dirigen a sus destinos correctos. Estas **secuencias de señal (péptidos señal)** con frecuencia se encuentran en la secuencia del primer grupo de 15 a 60 aminoácidos del extremo aminoterminal de la proteína neosintetizada. Por ejemplo, casi todas las proteínas que se transportan al retículo endoplasmático tienen una secuencia de señal consistente en 5 a 10 aminoácidos hidrófobos en su extremo amino.

La secuencia de señal del péptido naciente interacciona con la **partícula de reconocimiento de la señal (SRP** = *signal-recognition particle*), que detiene el crecimiento adicional de la cadena polipeptídica. Luego, el complejo formado por la SRP y el polirribosoma con la síntesis del polipéptido detenida se reubica contra la membrana del RER. La unión de la SRP a una **proteína de acoplamiento** en la superficie citoplasmática del RER alinea el ribosoma con el **translocador**, una proteína integral de la membrana del RER. La unión del ribosoma a la proteína translocadora determina que el complejo SRP-proteína de acoplamiento se disocie del ribosoma y la membrana del RER, lo cual libera el bloqueo traduccional y permite que el ribosoma reanude la síntesis proteica (véase la Fig. 2.27). La proteína translocadora inserta la cadena polipeptídica en su poro hidrófilo y permite que el polipéptido neoformado se introduzca en la luz de la cisterna del RER.

Para las proteínas de secreción simples, el polipéptido continúa siendo insertado por el translocador en la luz conforme se sintetiza.

La secuencia de señal es escindida del polipéptido por la peptidasa de la señal, que se encuentra en la cara luminal de la membrana del RER, incluso antes de que se haya completado la síntesis de toda la cadena.

Para las proteínas integrales de membrana, las secuencias a lo largo del polipéptido indicarían a la proteína en formación que debe atravesar la membrana de ida y de vuelta para crear los dominios funcionales que la proteína tendrá en su membrana definitiva.

Una vez completada la síntesis proteica, el ribosoma se separa de la proteína translocadora y de nuevo queda libre en el citoplasma.

La modificación y el secuestro postraduccionales de las proteínas dentro del RER es el primer paso en la exportación de las proteínas destinadas a abandonar la célula.

Conforme los polirribosomas unidos a la membrana sintetizan las cadenas polipeptídicas, la proteína neoformada se introduce en la luz de la cisterna del RER, donde sufre modificaciones postraduccionales adicionales por la acción de enzimas. Estas modificaciones comprenden la glucosilación central, la formación de enlaces de hidrógeno internos y de puentes disulfuro, el plegamiento de la proteína neosintetizada con la colaboración de carabinas moleculares y el armado parcial de subunidades. Después, las proteínas se concentran en la luz de las cisternas de RER vecinas o se transportan hacia otra parte de la célula en los canales continuos del RER.

Con excepción de las pocas proteínas que permanecen como residentes permanentes de las membranas del RER y de las proteínas secretadas por el mecanismo constitutivo, las proteínas neosintetizadas pasan normalmente al aparato de Golgi en pocos minutos. **Algunas enfermedades se caracterizan por una incapacidad del RER para exportar una proteína mutada al aparato de Golgi. Por ejemplo, en la deficiencia de α1-antitripsina, la sustitución de un solo aminoácido torna al RER incapaz de exportar a1-antitripsina (A1AT). Esto conduce a una disminución de la actividad de A1AT en la sangre y en los pulmones y al depósito anormal de A1AT defectuosa en el RER de los hepatocitos (células hepáticas), cuyas consecuencias son el enfisema (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) y trastornos de la función del hígado.**

En las células en las que el mecanismo de secreción constitutiva es dominante (a saber, plasmocitos y fibroblastos en desarrollo), las proteínas de síntesis reciente pueden acumularse en las cisternas del RER, lo cual hace que se dilaten y distiendan.

El RER también sirve como **punto de control de calidad** en el proceso de la producción de proteínas. Si la proteína neosintetizada no se ha modificado postraduccionalmente de forma adecuada o está mal plegada, se exporta desde el RER de vuelta al citoplasma mediante el mecanismo de la retrotranslocación. Allí, las proteínas defectuosas se desglucosilan, se poliubicuitinizan y se degradan en los proteasomas (véase la p. 45).

El RER está muy bien desarrollado en las células secretoras activas.

El RER está particularmente bien desarrollado en las células que sintetizan proteínas destinadas a abandonar la célula (células secretoras) y en las células con gran cantidad de membrana plasmática, como las neuronas. Entre las células secretoras, se encuentran las células glandulares, los fibroblastos activados, los plasmocitos, los odontoblastos, los ameloblastos y los osteoblastos. Pero el RER no se limita a las células secretoras y las neuronas. Prácticamente todas las células del organismo contienen cisternas de RER. Sin embargo, las cisternas pueden ser escasas (un reflejo de la cantidad de secreción proteica) y estar dispersas de modo que con el microscopio óptico no aparecen como regiones de basofilia.

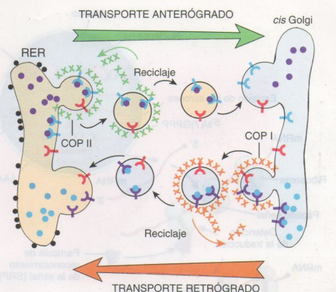


FIGURA 2.28 • Transporte anterógrado y retrógrado entre el RER y la red *cis*-Golgi. Dos clases de vesículas con cubierta participan en el transporte de proteínas hacia el RER y desde él. Estas vesículas están revestidas por los complejos de proteínas de cubierta COP-I y COP-II, respectivamente. COP-II interviene en el transporte anterógrado desde el RER hacia la red *cis*-Golgi (CGN) y COP-I participa en el transporte retrógrado desde la CGN hacia el RER. Después de que una vesícula se ha formado, los componentes de su cubierta se disocian y se reciclan hacia su sitio de origen. La cubierta de proteína COP I también interviene en el transporte retrógrado entre las cisternas dentro del aparato de Golgi (véase la Fig. 2.13).

El RER está muy bien desarrollado en las células secretoras activas porque las proteínas de secreción son sintetizadas con exclusividad por los ribosomas del RER. En todas las células, no obstante, los ribosomas del RER sintetizan proteínas que se convertirán en componentes permanentes de los lisosomas, del aparato de Golgi, del RER o de la envoltura nuclear (estas estructuras se comentan más adelante), o en componentes integrales de la membrana plasmática.

Los coatómeros median el tránsito bidireccional entre el RER y el aparato de Golgi.

Datos experimentales indican que en el transporte de las proteínas desde el RER y hacia él participan dos clases de vesículas con cubierta. Una cubierta proteica semejante a la clatrina rodea las vesículas que transportan proteínas entre el RER y el aparato de Golgi (p. 35). Sin embargo, a diferencia de las clatrinas, que median el transporte bidireccional desde la membrana plasmática y hacia ella, una clase de proteínas interviene sólo en el **transporte anterógrado** desde el RER hacia la red *cis*-Golgi (CGN), las cisternas del Golgi que están más cercanas al RER. Otra clase de proteínas media el **transporte retrógrado** desde la CGN de nuevo hacia el RER (Fig. 2.28).

Estas dos clases de proteínas se llaman **coatómeros** o **COP**:

- **COP-I** cubre las vesículas de transporte originadas en la CGN que retornan al RER (Fig. 2.29a). Este **transporte retrógrado** media una operación de salvamento que devuelve al RER las

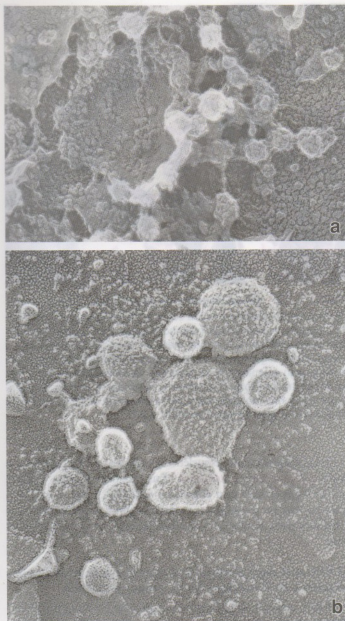


FIGURA 2.29 • Microfotografía electrónica de vesículas con cubiertas de COP-I y COP-II. a. Esta imagen muestra las vesículas con cubierta de COP-I, que inician el transporte retrógrado desde la red *cis*-Golgi hacia el RER. En esta microfotografía, de una muestra preparada según la técnica de congelación rápida y grabado profundo, son visibles la estructura de la red *cis*-Golgi y las vesículas que emergen de ella. 27.000 ×. **b.** Imagen de las vesículas con cubierta de COP-II, que son responsables del transporte anterógrado. Obsérvese que la cubierta superficial de estas vesículas es diferente de la de las vesículas con cubierta de clatrina. 50.000 ×. (Gentileza del doctor John E. Heuser, Washington University School of Medicine.)

proteínas transferidas por error a la CGN durante el transporte anterógrado normal. Además, COP-I también se encarga de mantener el transporte retrógrado entre las cisternas del Golgi.

- **COP-II** es responsable del **transporte anterógrado** y forma las vesículas de transporte del RER cuyo destino es la CGN (Fig. 2.29b). El COP-II contribuye a la deformación física de las membranas del RER para que aparezcan brotes de curvas muy pronunciadas y la separación ulterior de las vesículas de la membrana del RER. La mayor parte de las proteínas producidas en el RER utilizan vesículas con cubierta de COP-II para alcanzar la CGN.

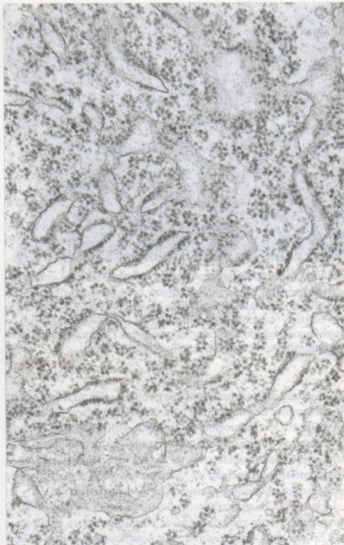


FIGURA 2.30 • Microfotografía electrónica del soma de una neurona. En esta imagen, se ven cisternas del retículo endoplasmático rugoso (RER), así como una gran cantidad de ribosomas libres en el citoplasma distribuidos entre las cisternas del RER. En conjunto, los ribosomas libres y los adheridos a las membranas son los responsables de la basofilia citoplasmática característica (corpúsculos de Nissl) visible con el microscopio óptico en el pericarion neuronal. 45.000 ×.

Poco después de la formación de las vesículas con cubierta de COP-I o COP-II, las cubiertas se disocian de las vesículas recién formadas, lo cual permite que estas últimas se fusionen con su diana. Luego, los componentes de las cubiertas se reciclan hacia su sitio de origen.

Los ribosomas "libres" sintetizan proteínas que permanecerán en la célula como elementos citoplasmáticos estructurales o funcionales.

Las proteínas destinadas al núcleo, las mitocondrias o los peroxisomas se sintetizan en **ribosomas libres** y luego se liberan hacia el citosol. En **ausencia de una secuencia de señal**, las proteínas que se sintetizan en los ribosomas libres permanecen en el citosol. La basofilia citoplasmática está asociada con células que producen

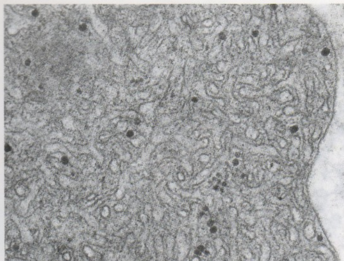


FIGURA 2.31 • **Microfotografía electrónica del retículo endoplasmático liso (REL).** La imagen muestra una abundancia de siluetas del REL en una célula intersticial (de Leydig) del testículo, una célula que produce hormonas esteroides. El REL, como se ve aquí, es un sistema complejo de túbulos anastomosados. Las motas electrodensas pequeñas son partículas de glucógeno. 60.000 ×.

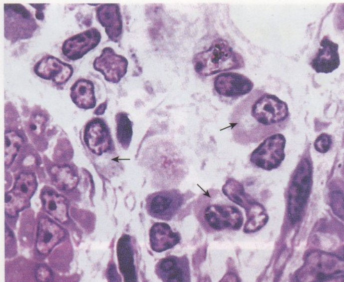


FIGURA 2.32 • **Microfotografía de plasmocitos.** En esta muestra, incluida en plástico y teñida con azul de toluidina, se ve la lámina propia de la mucosa del intestino delgado. Los plasmocitos bien orientados exhiben una región clara en el citoplasma cercano al núcleo. Estas regiones con tinción negativa (*flechas*) son el producto de la gran acumulación de cisternas de membrana pertenecientes al aparato de Golgi. El citoplasma circundante se tiñe con intensidad y de forma metacromática por la presencia de ribosomas asociados con la gran cantidad de RER. 1.200 ×.

grandes cantidades de proteínas que permanecerán en el interior de ellas. Ejemplos de estas células y de sus productos son los eritrocitos en formación (hemoglobina), las células musculares en desarrollo (proteínas contráctiles actina y miosina), las neuronas (neurofilamentos) y los queratinocitos de la piel (queratina). Además, la mayor parte de las enzimas de la mitocondria son sintetizadas por los polirribosomas libres y transferidas a ese orgánulo.

La **basofilia** en estas células, que antes se llamó *ergastoplasma*, es consecuencia de la gran cantidad de RNA que hay en el citoplasma. En este caso, los ribosomas y los polirribosomas están "libres" en el citoplasma, es decir, que no están adheridos a membranas del retículo endoplasmático. Los grandes corpúsculos basófilos de las neuronas, llamados **corpúsculos de Nissl**, consisten en el RER y una cantidad abundante de ribosomas libres (Fig. 2.30). Todos los ribosomas contienen RNA; son los grupos fosfato del RNA de los ribosomas y no los componentes membranosos del retículo endoplasmático los responsables de la tinción basófila del citoplasma.

Retículo endoplasmático liso

El REL está compuesto por túbulos cortos anastomosados que no se asocian con los ribosomas.

Las células con gran cantidad de **retículo endoplasmático liso (REL)** pueden exhibir una eosinofilia (acidofilia) citoplasmática bien definida cuando se observan con el microscopio óptico. Desde el punto de vista histoquímico, el REL es semejante al RER, pero carece de las proteínas de acoplamiento ribosómico. El REL tiene la tendencia a ser tubular en vez de sacular, y puede estar separado del RER o ser una extensión de él.

Es abundante en las células que participan en el **metabolismo de los lípidos** (es decir, células que sintetizan ácidos grasos y fosfolípidos) y prolifera en los hepatocitos cuando se estimula a los animales con fármacos lipófilos. El REL está bien desarrollado en las células que sintetizan y secretan esteroides, como las de la corteza suprarrenal y las intersticiales (de Leydig) del testículo (Fig. 2.31).

En la célula muscular esquelética y cardíaca, el REL también se llama **retículo sarcoplasmático**. Este retículo secuestra el Ca^{2+}, que es indispensable para el proceso contráctil y está en contacto estrecho con las invaginaciones de la membrana plasmática que conducen hacia el interior de la célula los impulsos para la contracción.

El REL es el orgánulo principal que interviene en la desintoxicación y en la conjugación de sustancias nocivas.

El REL está bien desarrollado (en particular en el hígado) y contiene diversas **enzimas desintoxicantes** relacionadas con el citocromo P450, que están incluidas directamente en las membranas de este orgánulo. Modifican y desintoxican compuestos hidrófobos, como pesticidas y carcinógenos, mediante su conversión química en productos conjugados hidrosolubles que pueden eliminarse del organismo. El grado en el cual el hígado interviene en la desintoxicación en cualquier momento dado puede calcularse teniendo en cuenta la cantidad de REL que hay en los hepatocitos.

El REL también participa en:

- el metabolismo de los lípidos y los esteroides,
- el metabolismo del glucógeno y
- la formación y el reciclaje de membranas.

Como consecuencia de estas funciones tan diversas, muchas otras enzimas están asociadas con el REL, como hidrolasas, metilasas, glucosa-6-fosfatasa, ATPasas y oxidasas de lípidos, según su papel funcional.

Aparato de Golgi

El aparato de Golgi está bien desarrollado en las células secretoras y no se tiñe con hematoxilina y eosina.

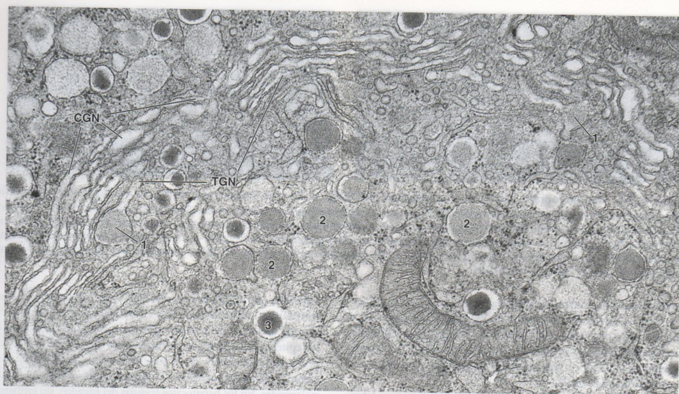


FIGURA 2.33 • **Microfotografía electrónica del aparato de Golgi.** Esta microfotografía electrónica muestra el aparato de Golgi extenso que hay en un islote de células de Langerhans del páncreas. Los sacos aplanados del Golgi se organizan en capas. La red *cis*-Golgi (*CGN*) está compuesta por las vesículas aplanadas de la superficie convexa externa, mientras que las vesículas aplanadas de la región cóncava interna constituyen la red *trans*-Golgi (*TGN*). De la red *trans*-Golgi, brotan varias vesículas (*1*). Estas vesículas se liberan (*2*) y, al final, se convierten en vesículas de secreción (*3*). 55.000 ×.

El **aparato de Golgi** fue descrito hace más de 100 años por el histólogo Camillo Golgi. En estudios de células nerviosas impregnadas con osmio, descubrió un orgánulo que formaba retículos alrededor del núcleo. También se comprobó que estaba bien desarrollado en las células secretoras. Los cambios de forma y ubicación del aparato de Golgi en relación con su estado secretor se describieron incluso antes de haberse visto con el microscopio electrónico y de haberse establecido su relación funcional con el RER. Es activo tanto en las células que secretan proteínas por exocitosis como en las células que sintetizan gran cantidad de membrana y de proteínas asociadas con membrana, como las neuronas.

En la microscopia óptica es típico que las células secretoras que poseen un aparato de Golgi grande, por ejemplo, los plasmocitos, los osteoblastos y las células del epidídimo, exhiban una región clara rodeada en parte por ergastoplasma (Fig. 2.32).

En las microfotografías electrónicas, el Golgi aparece como una serie apilada (rimeros) de sacos aplanados o cisternas de membrana y extensiones tubulares que están incluidas en una red de microtúbulos cerca del centro organizador de los microtúbulos (MTOC; véase p. 65). En asociación con las cisternas, se ven pequeñas vesículas que participan en el transporte vesicular.

El aparato de Golgi está polarizado morfológica y funcionalmente. Las cisternas aplanadas ubicadas más cerca del RER representan la cara formadora o **red *cis*-Golgi (CGN)**; las cisternas más alejadas del RER constituyen la cara madurativa o **red trans-Golgi (TGN**; Fig. 2.33 y Fig. 2.34). Las cisternas ubicadas entre la TGN y la CGN suelen denominarse **red intermedia del Golgi**.

El aparato de Golgi actúa en la modificación postraduccional, en la clasificación y en el envasado de las proteínas.

Pequeñas **vesículas de transporte con cubierta de COP-II** llevan las proteínas neosintetizadas (tanto de secreción como de membrana) desde el RER hacia la CGN. Desde allí, las proteínas se desplazan dentro de las **vesículas de transporte** desde una cisterna a la siguiente. Las vesículas brotan de una cisterna y se fusionan con las cisternas contiguas (Fig. 2.35). Conforme las proteínas y los lípidos viajan a través de los rimeros del aparato de Golgi, sufren una serie de **modificaciones postraduccionales** que comprenden el remodelado de los oligosacáridos *N*-ligados añadidos anteriormente en el RER.

En general, a las glucoproteínas y a los glucolípidos se les recortan y traslocan sus oligosacáridos. La glucosilación de proteínas y lípidos utiliza varias enzimas procesadoras de hidratos de carbono que añaden, extraen o modifican ciertos monosacáridos de las cadenas de oligosacáridos. Las proteínas que deben enviarse a los endosomas tardíos y a los lisosomas (véase la p. 37) adquieren M-6-P. Además, las glucoproteínas se fosforilan y se sulfatan. La escisión proteolítica de ciertas proteínas también se inicia dentro de las cisternas.

Cuatro mecanismos principales de secreción proteica desde el aparato de Golgi dispersan las proteínas hacia los diversos destinos celulares.

Como ya se mencionó, las proteínas abandonan el aparato de Golgi desde la TGN. Esta red y el conjunto tubulovesicular asociado sirven como estación de clasificación para las vesículas que llevan proteínas a los sitios siguientes (véase la Fig. 2.36):

- **Membrana plasmática apical.** Muchas proteínas extracelulares y de membrana se envían a este sitio. Es muy probable que este

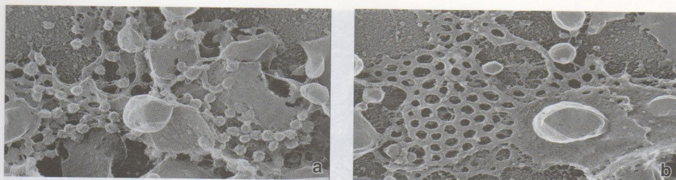


FIGURA 2.34 • **Microfotografía electrónica de cisternas del Golgi. a.** En esta imagen de microscopio electrónico de transmisión, puede verse una réplica de congelación rápida del aparato de Golgi aislado en una célula de una línea celular de ovario de hámster chino (CHO) de cultivo. Las cisternas del *trans*-Golgi están en proceso de formar vesículas con cubierta. **b.** Mediante la incubación de las cisternas del *trans*-Golgi con un citosol carente de coatómero, se comprueba una disminución de la actividad formadora de vesículas. Obsérvese la falta de vesículas y el aspecto fenestrado de las cisternas del *trans*-Golgi. 85.000 ×. (Gentileza del doctor John E. Heuser, Washington University School of Medicine.)

mecanismo de secreción constitutiva utilice vesículas con cubierta, pero no de clatrina. En la mayoría de las células, las proteínas de secreción destinadas a la membrana plasmática apical tienen señales clasificadoras específicas que guían su proceso de clasificación en la TGN. A continuación, las proteínas se envían a la superficie celular apical.

- **Membrana plasmática basolateral**. Las proteínas que deben enviarse a la región basolateral tienen una señal de clasificación específica que se les adhiere en la TGN. Este mecanismo constitutivo utiliza vesículas con cubierta de una proteína aún no identificada que se asocia con una proteína adaptadora específica de los epitelios. Las proteínas de membrana transportadas se incorporan continuamente en la superficie celular basolateral. Este tipo de orientación ocurre en la mayoría de las células epiteliales polarizadas. En los hepatocitos (células del hígado), sin embargo, el proceso de distribución proteica hacia las regiones basolateral

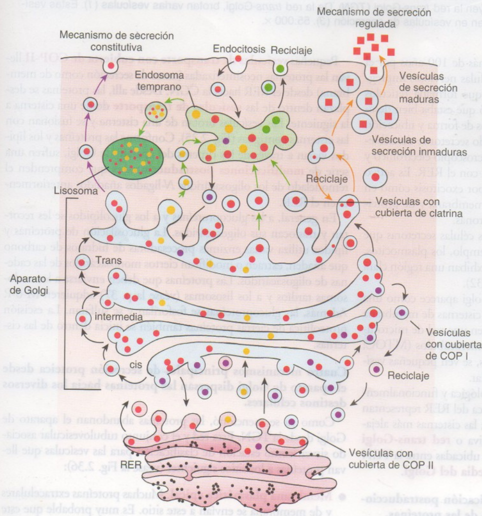


FIGURA 2.35 • **El aparato de Golgi y el tránsito vesicular.** El aparato de Golgi contiene varios rimeros de cisternas aplanadas con bordes dilatados. Las cisternas del aparato de Golgi forman compartimientos funcionales separados. El compartimiento más cercano al RER es la red *cis*-Golgi (*CGN*), con la cual se fusionan las vesículas de transporte con cubierta de COP II originadas en el RER para entregarle las proteínas neosintetizadas. El transporte retrógrado desde la CGN hacia el RER, al igual que el transporte retrógrado entre las cisternas del aparato de Golgi, está mediado por las vesículas con cubierta de COP I. Una vez que las proteínas se han modificado en la CGN, las vesículas de transporte brotan desde los bordes dilatados de este compartimiento y las proteínas se transfieren hacia las cisternas *intermedias* del aparato de Golgi. El proceso continúa y, en la misma forma, las proteínas se translocan hacia las cisternas del *trans*-Golgi y luego hacia la red *trans*-Golgi (*TGN*), donde se clasifican y se envasan en diferentes vesículas de transporte que las envían a su destino final.

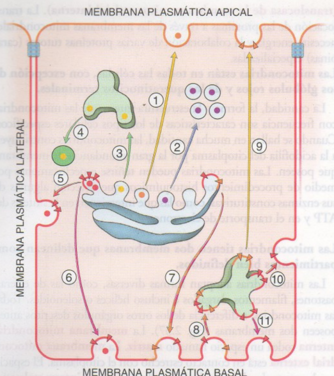


FIGURA 2.36 • Reseña de los acontecimientos en el tránsito de las proteínas desde la red *trans*-Golgi (TGN). La distribución tubulovesicular de la TGN sirve como estación de clasificación para las vesículas de transporte que envían las proteínas hacia los destinos siguientes: 1) membrana plasmática apical (p. ej., en las células epiteliales), 2) región apical del citoplasma celular, donde las proteínas se almacenan en gránulos de secreción (p. ej., en las células secretoras), 3) compartimiento endosómico temprano o tardío, 4) lisosomas, por medio de los endosomas (p. ej., proteínas seleccionadas que poseen señales de orientación hacia lisosomas), 5) membrana plasmática lateral (p. ej., en las células epiteliales), 6) membrana plasmática basal (p. ej., en las células epiteliales). 7) Hay proteínas destinadas a las superficies apical, basal y lateral de la membrana plasmática, que se envían primero a la membrana celular basal (p. ej., en los hepatocitos); 8) todas estas proteínas sufren endocitosis y se clasifican en los endosomas tempranos. Desde los endosomas, las proteínas se envían: 9) a la membrana plasmática apical, 10) a la membrana plasmática lateral y 11) a la membrana plasmática basal. Obsérvense los dos mecanismos de orientación de las proteínas hacia superficies diferentes de la membrana plasmática. En las células epiteliales, las proteínas se orientan directamente desde la TGN hacia la superficie celular adecuada, como se ilustra en los pasos 1, 5 y 6. En los hepatocitos, todas las proteínas se envían primero hacia la membrana plasmática basal y luego se distribuyen a la superficie celular adecuada a través del compartimiento endosómico, como se describe en los pasos 7 a 11.

y apical es bastante diferente. Todas las proteínas integrales de la membrana plasmática destinadas a la región apical y basolateral primero se transportan desde la TGN a la membrana plasmática basolateral. Desde aquí ambos tipos de proteínas sufren endocitosis y se clasifican en compartimientos endosómicos tempranos. Las proteínas basolaterales se devuelven a la membrana basolateral, mientras que las proteínas apicales se transportan a través del citoplasma hacia la membrana celular apical mediante transcitosis.

- **Endosomas** o **lisosomas**. La mayor parte de las proteínas destinadas a los orgánulos poseen secuencias de señal específicas, se clasifican en la TGN y se envían a los orgánulos específicos. Sin embargo, los mecanismos de clasificación de la TGN nunca son enteramente precisos. Por ejemplo, alrededor del 10% de las proteínas integrales de la membrana lisosómica (limp), en lugar de viajar directamente hacia los endosomas tempranos o tardíos, toma un camino largo a través de la membrana plasmática apical (véase la Fig. 2.20) y desde allí retorna en la vía endosómica. Las enzimas destinadas a los lisosomas que usan los marcadores de M-6-P (véase la p. 37) se envían a los endosomas tempranos o tardíos conforme los endosomas maduran para convertirse en lisosomas.
- **Citoplasma apical**. Las proteínas que sufrieron aglomeración o cristalización en la TGN como consecuencia de cambios en el pH o en la concentración de Ca^{2+} se almacenan en las **vesículas de secreción** grandes. Estas vesículas sufren un proceso madurativo en el cual las proteínas de secreción se retienen dentro de la vesícula. Todas las demás proteínas que no son de secreción se reciclan hacia el compartimiento endosómico o la TGN en vesículas con cubierta de clatrina (véase la Fig. 2.35). Por último, las vesículas maduras se fusionan con la membrana plasmática para liberar el producto de secreción por exocitosis. Este tipo de secreción es característico de las células secretoras muy especializadas que hay en las glándulas exocrinas.

La clasificación y el envasado de las proteínas en vesículas de transporte ocurren en la red *trans*-Golgi (TGN).

Las proteínas que llegan a la TGN se distribuyen hacia sitios intracelulares diferentes dentro de vesículas de transporte. El destino intracelular de cada proteína depende de las señales de clasificación incorporadas en la cadena polipeptídica de la proteína. La clasificación y el envasado reales de las proteínas en la TGN tienen como fundamento principal las señales clasificadoras y las propiedades físicas.

- Las **señales clasificadoras** consisten en la sucesión lineal de las moléculas de aminoácidos o hidratos de carbono asociados. Este tipo de señal es reconocida por la maquinaria de clasificación y dirige la proteína hacia la vesícula de transporte con la cubierta adecuada.
- Las **propiedades físicas** son importantes para el envasado de los complejos proteicos asociados desde el punto de vista funcional. Estos grupos de proteínas primero se dividen en almadías lipídicas separadas que luego se incorporan en vesículas de transporte destinadas a un orgánulo diana o blanco.

Mitocondrias

Las mitocondrias son abundantes en las células que generan y consumen gran cantidad de energía.

Las **mitocondrias** también eran conocidas para los primeros citólogos, quienes las vieron en células teñidas vitalmente con verde Jano B. Hoy se sabe que las mitocondrias aumentan su cantidad por división durante toda la interfase y que sus divisiones no están sincronizadas con el ciclo celular. La videomicroscopia confirma que las mitocondrias pueden tanto cambiar de ubicación como sufrir modificaciones temporales en su forma. Por consiguiente, pueden compararse con generadores de energía móviles que migran de una región celular a otra para proveer la energía necesaria.

Dado que las mitocondrias generan ATP, son más abundantes en las células que utilizan grandes cantidades de energía, como las células musculares estriadas y las células que se ocupan del transporte de

líquidos y electrolitos. Las mitocondrias también se ubican en los sitios de la célula en los que se necesita energía, como la pieza intermedia del espermatozoide, los espacios intermiofibrilares en las células musculares estriadas y los repliegues de la membrana plasmática basolateral en las células del túbulo contorneado proximal del riñón.

Las mitocondrias evolucionaron a partir de bacterias aerobias que se incorporaron en las células eucarióticas.

Se cree que las mitocondrias evolucionaron desde un procariota (eubacteria) aerobio que vivía en simbiosis dentro de células eucarióticas primitivas. Esta teoría ha recibido apoyo con la demostración de que las mitocondrias poseen su propio genoma, aumentan su cantidad por división y sintetizan algunas de sus proteínas (constituyentes) estructurales. El **DNA mitocondrial** es una molécula circular cerrada que codifica 13 enzimas que participan en el proceso de fosforilación oxidativa, 2 RNA ribosómicos (rRNA) y 22 RNA de transferencia (tRNA) utilizados en la traducción del mRNA mitocondrial.

Las mitocondrias poseen un sistema completo para la síntesis proteica, e incluso sintetizan sus propios ribosomas. El resto de las proteínas mitocondriales es codificado por el DNA nuclear; los polipéptidos nuevos son sintetizados por los ribosomas libres en el citoplasma y luego importados hacia la mitocondria con la ayuda de dos complejos de proteínas: el **complejo TOM (translocasa de la membrana mitocondrial externa)** y el **complejo TIM (translocasa de la membrana mitocondrial interna)**. La translocación de las proteínas a través de las membranas mitocondriales necesita energía y la colaboración de varias proteínas tutoras (carabinas) especializadas.

Las mitocondrias están en todas las células, con excepción de los glóbulos rojos y de los queratinocitos terminales.

La cantidad, la forma y la estructura interna de las mitocondrias con frecuencia son características de los tipos celulares específicos. Cuando se hallan en mucha cantidad, las mitocondrias contribuyen a la acidofilia del citoplasma por la gran abundancia de membrana que poseen. Las mitocondrias pueden teñirse específicamente por medio de procedimientos histoquímicos que detectan algunas de sus enzimas constitutivas, como las que intervienen en la síntesis del ATP y en el transporte de electrones.

Las mitocondrias tienen dos membranas que delinean compartimientos bien definidos.

Las mitocondrias adoptan formas diversas, como las de esferas, bastones, filamentos alargados e incluso hélices o solenoides. Todas las mitocondrias, a diferencia de los otros orgánulos descritos antes, poseen dos membranas (Fig. 2.37). La **membrana mitocondrial interna** rodea un espacio llamado **matriz**. La **membrana mitocondrial externa** está en contacto estrecho con el citoplasma. El espacio que hay entre las dos membranas se llama **espacio intermembrana**. Los siguientes componentes estructurales de las mitocondrias tienen características específicas relacionadas con su función.



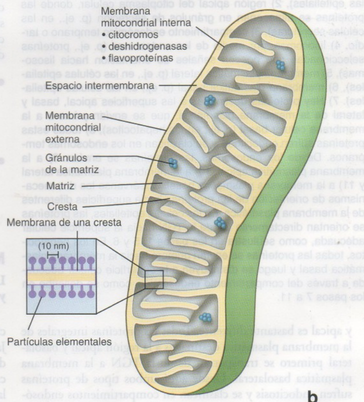


FIGURA 2.37 • Estructura de la mitocondria. a. Microfotografía electrónica de una mitocondria en una célula de un ácino pancreático. Obsérvese que la membrana mitocondrial interna forma una serie de pliegues llamados crestas (*C*), como resulta claro a la altura de la *flecha*. La membrana mitocondrial externa es una envoltura continua y lisa, que está separada de la membrana interna y no tiene contacto con ella. 200.000 ×. **b.** Representación esquemática de una mitocondria con sus componentes. Obsérvese la ubicación de las partículas elementales (detalle), cuya forma semeja la estructura tridimensional de la ATP sintetasa.

- **Membrana mitocondrial externa**. Esta membrana lisa, de 6 a 7 nm de espesor, contiene muchos **canales aniónicos dependientes de voltaje** (también llamados **porinas mitocondriales**). Estos canales amplios (de unos 3 nm de diámetro) son permeables a moléculas sin carga de hasta 5.000 Da. Así, las moléculas pequeñas, los iones y los metabolitos pueden introducirse en el espacio intermembrana, pero no pueden atravesar la membrana interna. El ambiente del espacio intermembrana, por ende, es similar al del citoplasma en lo que se refiere a iones y moléculas pequeñas. La membrana externa posee receptores para proteínas y polipéptidos que se translocan hacia el espacio intermembrana. También contiene varias enzimas, a saber, fosfolipasa A_2, monoaminooxidasa (MAO) y acetilcoenzima A (CoA) sintetasa.
- **Membrana mitocondrial interna**. Con el MET, se comprueba que esta membrana es más delgada que la membrana mitocondrial externa. El tipo de organización con múltiples pliegues (**crestas**) aumenta de manera significativa su superficie (véase la Fig. 2.37). Estos pliegues se proyectan hacia la matriz que constituye el compartimiento interno del orgánulo. En algunas células que participan en el metabolismo de los esteroides, la membrana interna puede formar prolongaciones tubulares o vesiculares que se introducen en la matriz. La membrana interna tiene una cantidad abundante de fosfolípido **cardiolipina**, que la torna impermeable a los iones.
  La membrana que forma las crestas contiene proteínas con tres funciones principales: 1) producir las **reacciones de oxidación** de la cadena respiratoria de transporte de electrones, 2) **sintetizar ATP** y 3) **regular el transporte** de metabolitos hacia dentro y hacia fuera de la matriz. Las enzimas de la **cadena respiratoria** están unidas a la membrana interna y proyectan componentes hacia la matriz (Fig. 2.37b, *detalle*). Con el MET, estas enzimas aparecen como estructuras con forma de raquetas de tenis que han recibido la denominación de **partículas elementales**. Las porciones dilatadas de estas partículas miden alrededor de 10 nm de diámetro y en ellas están las enzimas que realizan la fosforilación oxidativa, la cual genera ATP.
- **Espacio intermembrana**. Este espacio está ubicado entre las membranas interna y externa y contiene enzimas específicas que utilizan el ATP generado en la membrana mitocondrial interna. Entre las enzimas se destacan la creatina cinasa, la adenilato cinasa y el **citocromo *c***. Este último es un factor importante en el inicio de la apoptosis (véase p. 94).
- **Matriz**. La matriz mitocondrial está rodeada por la membrana mitocondrial interna y contiene las enzimas solubles del **ciclo del ácido cítrico (ciclo de Krebs)** y las enzimas que participan en la **b-oxidación de los ácidos grasos**. Los productos principales de la matriz son el CO_2 y NADH reducido, que es la fuente de los electrones para la cadena de transporte electrónico de la membrana mitocondrial interna. Las mitocondrias contienen **gránulos matriciales** densos que almacenan Ca^{2+} y otros cationes divalentes y trivalentes. Estos gránulos aumentan en cantidad y tamaño cuando la concentración de cationes divalentes (y trivalentes) se incrementa en el citoplasma. Las mitocondrias pueden acumular cationes en contra de su gradiente de concentración. Por consiguiente, además de producir ATP, las mitocondrias también regulan la concentración de ciertos iones de la matriz citoplasmática, una función que comparte con el REL. La matriz contiene asimismo DNA mitocondrial, ribosomas y tRNA.

Las mitocondrias contienen el sistema enzimático que genera ATP por medio del ciclo del ácido cítrico y de la fosforilación oxidativa.

Las mitocondrias generan ATP en diversos mecanismos metabólicos, como la fosforilación oxidativa, el ciclo del ácido cítrico y la β-oxidación de los ácidos grasos. La energía generada en estas reacciones, que ocurren en la matriz mitocondrial, está representada por los iones hidrógeno (H^+) derivados del NADH reducido. Estos iones impulsan una serie de **bombas de protones** ubicadas a la membrana mitocondrial interna que transfieren H^+ desde la matriz hacia el espacio intermembrana (Fig. 2.38). Estas bombas constituyen la **cadena de transporte de electrones** de las enzimas respiratorias (véase la Fig. 2.38). La transferencia de H^+ a través de la membrana mitocondrial interna establece un **gradiente electroquímico de protones**. Este gradiente crea una **fuerza protón motriz grande** que ocasiona el movimiento de H^+ a favor de su gradiente electroquímico a través de una enzima voluminosa unida a la membrana interna que se llama **ATP sintetasa**. La ATP sintetasa permite un mecanismo a través de la membrana interna en el cual los iones H^+ se utilizan para impulsar las reacciones desfavorables desde el punto de vista energético que conducen a la síntesis del ATP. Este retorno de los protones hacia la matriz mitocondrial se conoce como **acoplamiento quimiosmótico**. El ATP recién producido es transportado desde la matriz hacia el espacio intermembrana por la **proteína intercambiadora de ATP/ADP**, que es impulsada por gradientes de voltaje y está ubicada en la membrana mitocondrial interna. Desde aquí el ATP abandona la mitocondria a través de canales aniónicos dependientes de voltaje en la membrana externa para llegar al citoplasma. Al mismo tiempo, el ADP producido en el citoplasma rápidamente se introduce en la mitocondria para ser "recargado".

Varios defectos mitocondriales se relacionan con defectos en las enzimas que producen el ATP. Las células de los tejidos metabólicamente activos que utilizan grandes cantidades de ATP, como las células musculares y las neuronas, son las más afectadas. Por ejemplo la epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas (MERRF) se caracteriza por debilidad muscular, ataxia, convulsiones e insuficiencias cardíaca y respiratoria. El examen microscópico del tejido muscular de las personas afectadas, permite comprobar aglomeraciones de mitocondrias anormales que le imparten un aspecto rasgado las fibras musculares rojas. La MERRF es causada por una mutación del gen que codifica el tRNA para la lisina en el DNA mitocondrial. Este defecto produce dos complejos anormales en la cadena de transporte electrónico de las enzimas respiratorias que afectan la producción de ATP.

Las mitocondrias sufren cambios morfológicos en relación con su estado funcional.

Los estudios con el MET muestran las mitocondrias en dos configuraciones bien definidas. En la **configuración ortodoxa** las crestas son prominentes y la matriz ocupa una gran parte del volumen total de la mitocondria. Esta configuración corresponde a un ***nivel bajo*** de fosforilación oxidativa. En la **configuración condensada**, las crestas no se identifican con facilidad; la matriz está concentrada y su volumen reducido, y el espacio intermembrana aumenta hasta alcanzar un 50% del volumen total del orgánulo. Esta configuración corresponde a un ***nivel alto*** de fosforilación oxidativa.

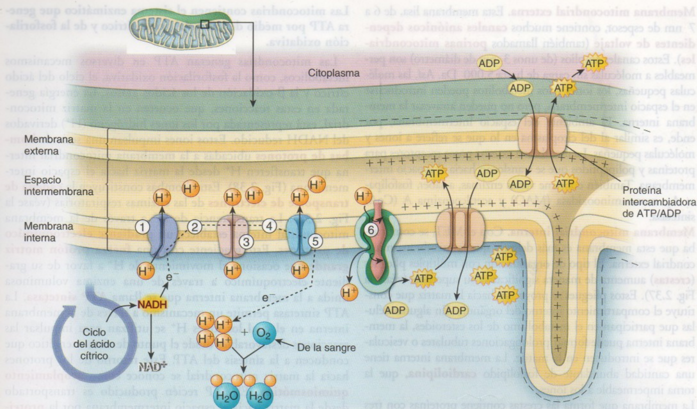


FIGURA 2.38 • Diagrama que ilustra cómo generan energía las mitocondrias. En el diagrama, se ilustran el complejo de la ATP sintetasa y la cadena de proteínas transportadoras de electrones ubicadas en la membrana mitocondrial interna. La cadena de transporte de electrones genera un gradiente de protones entre la matriz y el espacio intermembrana que se utiliza para producir ATP. Los *números* representan las proteínas secuenciales que intervienen en la cadena de transporte de electrones y en la producción del ATP: *1,* complejo de la NADH deshidrogenasa; *2,* ubiquinona; *3,* complejo de citocromo *b-c*$_1$; *4,* citocromo *c*; *5,* complejo de la citocromo oxidasa; *6,* complejo de la ATP sintetasa.

Las mitocondrias deciden si la célula vive o muere.

Estudios experimentales recientes indican que las mitocondrias perciben el estrés celular y que son capaces de decidir si la célula vive o muere mediante el inicio de la **apoptosis** (muerte celular programada). El fenómeno principal en la muerte celular producida por las mitocondrias es la liberación de citocromo *c* desde el espacio intermembrana hacia el citoplasma celular. Este acontecimiento, regulado por la **familia de proteínas Bcl-2** (véase la p. 94), inicia la cascada de reacciones enzimáticas proteolíticas que conduce a la apoptosis.

Peroxisomas (microcuerpos)

Los peroxisomas son orgánulos limitados por membrana simple que contienen enzimas oxidativas.

Los **peroxisomas (microcuerpos)** son orgánulos esféricos pequeños (0,5 µm de diámetro), limitados por membrana, que contienen **enzimas oxidativas**, en particular catalasa y otras peroxidasas. Prácticamente todas las enzimas oxidativas generan **peróxido de hidrógeno (H_2O_2)** como producto de la reacción de oxidación. El peróxido de hidrógeno (agua oxigenada) es una sustancia tóxica. La catalasa, que siempre está en los peroxisomas, regula con precisión el contenido celular de peróxido de hidrógeno y lo degrada para proteger la célula. Además, los peroxisomas contienen D-aminoácido oxidasas, enzimas de la β-oxidación y varias otras enzimas.

Las enzimas oxidativas son particularmente importantes en las células hepáticas (hepatocitos), donde realizan diversos procesos de desintoxicación. Los peroxisomas de los hepatocitos tienen a su cargo la desintoxicación del alcohol ingerido mediante su conversión en acetaldehído.

La **b-oxidación de los ácidos grasos** también es una función importante de los peroxisomas. En algunas células la oxidación peroxisómica de los ácidos grasos puede igualar la de las mitocondrias. Las proteínas que hay en la luz y en la membrana de los peroxisomas se sintetizan en los ribosomas citoplasmáticos y se importan hacia el orgánulo. Una proteína destinada a los peroxisomas debe tener una **señal de orientación peroxisómica** unida a su extremo carboxiterminal.

Aunque son más abundantes en las células hepáticas y renales, los peroxisomas también se encuentran en la mayor parte de los tipos celulares. La cantidad de peroxisomas que hay en una célula aumenta en respuesta a la dieta, a los fármacos y a la estimulación hormonal. En la mayoría de los animales, pero no en los seres humanos, los peroxisomas también contienen urato oxidasa (uricasa), que con frecuencia aparece como una **inclusión cristaloide (nucleoide)** característica.

Diversos trastornos metabólicos humanos son causados por la incapacidad de importar proteínas peroxisómicas hacia el orgánulo como consecuencia de una señal de orientación peroxisómica defectuosa o de fallas en su receptor. Varios trastornos graves están asociados con peroxisomas no funcionales. En la enfermedad hereditaria más frecuente relacionada con peroxisomas no funcionales, el síndrome de Zellweger, que lleva a una muerte precoz, los peroxisomas pierden su capacidad de función porque carecen

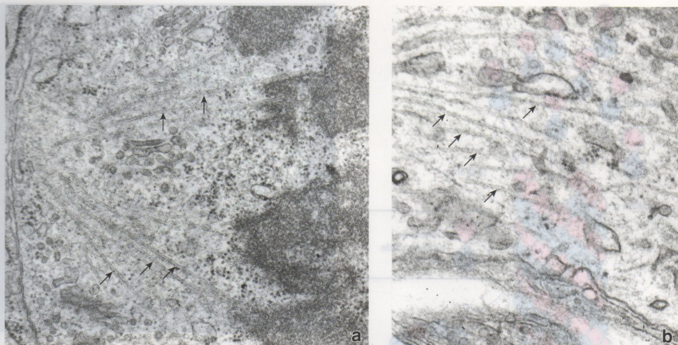


FIGURA 2.39 • **Microfotografías electrónicas de microtúbulos. a.** En esta foto se ven microtúbulos (*flechas*) del huso mitótico de una célula en división. A la derecha, los microtúbulos aparecen unidos a cromosomas. 30.000 ×. **b.** En esta imagen se ven microtúbulos (*flechas*) del axón de una neurona. En ambas fotografías los microtúbulos están seccionados en sentido longitudinal. 30.000 ×.

de las enzimas necesarias. La causa del trastorno es una mutación del gen que codifica el receptor para la señal de orientación peroxisómica, el cual no reconoce la señal Ser-Lys-Leu en el extremo carboxiterminal de las enzimas destinadas a los peroxisomas. Hasta el momento, los tratamientos contra los trastornos peroxisómicos han sido insatisfactorios.

■ ORGÁNULOS NO MEMBRANOSOS

Microtúbulos

Los microtúbulos son tubos proteicos huecos, rígidos y no ramificados que pueden desarmarse con rapidez en un sitio y rearmarse en otro. En general, crecen desde el "centro organizador de microtúbulos" (MTOC), que se ubica cerca del núcleo y se extienden hacia la periferia celular. Los microtúbulos crean un sistema de conexiones dentro de la célula, con frecuencia comparado con las vías del ferrocarril, que guía el movimiento vesicular.

Los microtúbulos son estructuras poliméricas alargadas compuestas por partes iguales de tubulina α y tubulina β.

Los **microtúbulos** miden entre 20 y 25 nm de diámetro (Fig. 2.39). Su pared tiene un espesor de unos 5 nm y consiste en 13 protofilamentos de **moléculas globulares diméricas de la proteína tubulina** dispuestos de forma circular. El dímero de tubulina tiene un peso molecular de 110 kDa y está formado por una molécula de tubulina α y una de tubulina β, cada una de ellas con un peso molecular de 55 kDa (Fig. 2.40). Los dímeros se polimerizan extremo con extremo y cabeza con cola; la molécula α de un dímero se une a la molécula β del dímero siguiente en un modelo que se repite. Los contactos longitudinales entre los dímeros los vinculan en una estructura lineal que recibe el nombre de **protofilamento**. La periodicidad axial que se ve a lo largo de los dímeros de 5 nm de diámetro corresponde a la longitud de las moléculas proteicas. Un segmento corto de 1 μm de longitud de un microtúbulo contiene alrededor de 16.000 dímeros de tubulina. En la Figura 2.41, se ilustra la organización de las moléculas de tubulina α y tubulina β en el microtúbulo.

Los microtúbulos crecen a partir de anillos de tubulina γ dentro de los MTOC que sirven como sitios de nucleación para cada microtúbulo.

La formación de los microtúbulos puede rastrearse hasta centenares de **anillos de tubulina g** que forman una parte integral del MTOC (Fig. 2.42). Los dímeros de tubulina α y tubulina β se añaden al anillo de tubulina γ, extremo con extremo (véase Fig. 2.40). La polimerización de los dímeros de tubulina requiere la presencia de **guanosina trifosfato (GTP)** y **$Mg2^{+}$**. Cada molécula de tubulina fija GTP antes de incorporarse en el microtúbulo en formación. El complejo GTP-tubulina entonces se polimeriza y en algún momento el GTP se hidroliza a guanosina difosfato (GDP). Como consecuencia de este patrón de polimerización, los microtúbulos son polares porque todos los dímeros tienen la misma orientación. Cada microtúbulo posee un **extremo minus** (sin crecimiento), que corresponde a la tubulina α y suele estar incluido en el MTOC de la célula, y un **extremo plus** (con crecimiento) que corresponde a la tubulina β y se alarga hacia la periferia celular. Los dímeros de tubulina se disocian de los microtúbulos de forma continua, lo cual provee una reserva de dímeros de tubulina libres en el citoplasma. Esta reserva está en equilibrio con la tubulina polimerizada en los microtúbulos; por consiguiente, la polimerización y la despolimerización están en equilibrio. El equilibrio puede desviarse hacia el lado de la despolimerización por la exposición de la célula o los microtúbulos aislados a temperaturas bajas o a presión alta. La exposición repetida a temperaturas altas y bajas alternadas es el fundamento de la técnica de purificación de la tubulina y los microtúbulos.

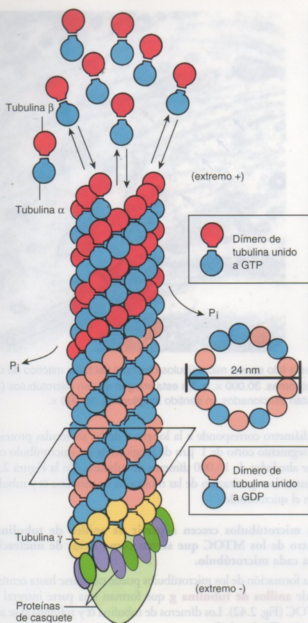


FIGURA 2.40 • **Polimerización de los microtúbulos.** A la izquierda, el diagrama ilustra el proceso de polimerización y despolimerización de los dímeros de tubulina durante el armado del microtúbulo. Cada dímero se compone de una subunidad de tubulina α y una de tubulina β. A la derecha, el diagrama muestra que cada microtúbulo contiene trece dímeros de tubulina visibles en el corte transversal. El extremo "minus" (–) del microtúbulo contiene un anillo de tubulina γ que es necesario para la nucleación microtubular. Este extremo suele estar incluido en el MTOC y posee muchas proteínas de casquete. El extremo "plus" (+) del microtúbulo es el extremo de crecimiento al cual se incorporan los dímeros de tubulina unidos a moléculas de guanosina trifosfato (GTP). Los dímeros de tubulina incorporados hidrolizan el GTP, que libera los grupos fosfato para formar polímeros con moléculas de tubulina-guanosina difosfato (GDP).

La velocidad de polimerización o despolimerización también puede modificarse por la interacción con **proteínas asociadas con microtúbulos (MAP)** específicas. Estas proteínas, como las MAP-1, 2, 3 y 4, MAP-τ y TOGp, regulan el armado de los microtúbulos y los fijan a orgánulos específicos. Las MAP también son responsables de la existencia en la célula de poblaciones estables de

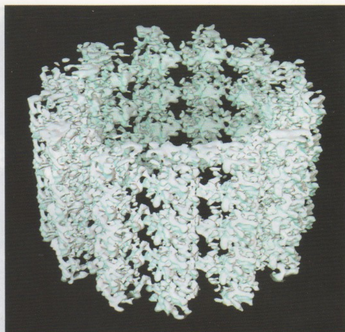


FIGURA 2.41 • **Reconstrucción tridimensional de un microtúbulo intacto.** Esta imagen se obtuvo por medio de la microscopia crioelectrónica. Las imágenes tomográficas (de cortes seriados) de un microtúbulo hidratado congelado se recolectaron y se reconstruyeron digitalmente con una resolución de 8 angstroms (Å). Con este aumento, se reconoce la estructura helicoidal de las moléculas de tubulina α. 3.250.000 ×. (Gentileza del doctor Kenneth Downing).

microtúbulos que no se despolimerizan, como los que hay en los cilios y en los flagelos.

La longitud de los microtúbulos cambia dinámicamente conforme se añaden o se extraen dímeros de tubulina mediante un el fenómeno denominado "inestabilidad dinámica".

Los **microtúbulos** de células de cultivo que se observan con videomicroscopia de tiempo real parece que crecen sin cesar hacia la periferia celular (por adición de dímeros de tubulina) y luego contraerse súbitamente hacia el MTOC (por extracción de dímeros de tubulina). Este proceso de remodelado constante, conocido como **inestabilidad dinámica**, está vinculado a un patrón de hidrólisis de GTP durante el armado y el desarmado de los microtúbulos. El MTOC puede compararse con un camaleón al alimentarse, que dispara su larga lengua proyectable para alcanzar el alimento en potencia. El camaleón luego retrae su lengua otra vez hacia la boca y repite el proceso hasta que obtiene el alimento. La misma estrategia de "disparar" microtúbulos desde el MTOC hacia la periferia celular y luego retraerlos permite que la célula establezca un sistema microtubular organizado que vincula orgánulos y estructuras periféricas con el MTOC. Como ya se mencionó, la asociación de un microtúbulo con MAP, como ocurre en el axonema de un cilio o de un flagelo, bloquea con eficacia esta inestabilidad dinámica y estabiliza los microtúbulos.

La estructura y la función de los microtúbulos en la mitosis y en los cilios y flagelos se comentan más adelante en este capítulo y en el capítulo 5.

Los microtúbulos pueden verse con el microscopio óptico y participan en el transporte intracelular y en el movimiento de las células.

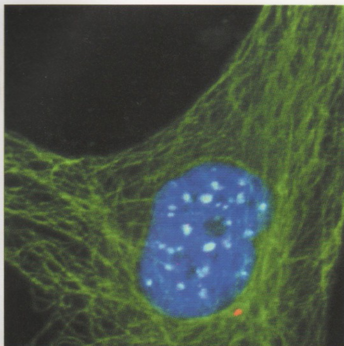


FIGURA 2.42 • **Tinción de microtúbulos con un colorante fluorescente.** Esta imagen de inmunofluorescencia confocal permite ver la organización de los microtúbulos en una célula epitelial de cultivo. En este ejemplo, la muestra primero se inmunotrató con tres anticuerpos primarios: antitubulina (*verde*), anticentrina (*rojo*) y anticinetocoros (*celeste*). Luego se incubó con una mezcla de tres anticuerpos secundarios diferentes, marcados con un colorante fluorescente, que reconocían los anticuerpos primarios. Los núcleos se tiñeron (*azul oscuro*) con una molécula fluorescente que se intercala en la hélice doble del DNA. Obsérvese que los microtúbulos tienen su foco en el MTOC o centrosoma (*rojo*) ubicado junto al núcleo. La célula se encuentra en la fase S del ciclo celular, según lo indica la presencia tanto de cinetocoros grandes no duplicados como de pares más pequeños de cinetocoros duplicados. 3.000 ×. (Gentileza de la doctora Wilma L. Lingle y la señora Vivian A. Negron.)

Los microtúbulos pueden verse con el microscopio óptico si se usan tinciones especiales, polarización u óptica de contraste de fase. Dada la resolución limitada que alcanza la microscopia óptica, en un principio los microtúbulos recibieron el nombre erróneo de *fibras*, como en las "fibras" del huso mitótico. En la actualidad los microtúbulos pueden distinguirse de los componentes citoplasmáticos filamentosos y fibrilares incluso con el microscopio óptico mediante el uso de anticuerpos contra la tubulina, el componente proteico primario de los microtúbulos, conjugados con colorantes fluorescentes (Fig. 2.42).

En general, los microtúbulos se encuentran en el citoplasma (donde tienen su origen en el MTOC), en los cilios y flagelos (donde forman el axonema y su cuerpo basal de fijación), en los centríolos y en el huso mitótico, y en las prolongaciones celulares que se alargan, como los axones en crecimiento.

Los microtúbulos intervienen en múltiples funciones celulares esenciales:

- transporte vesicular intracelular (p. ej., movimiento de vesículas de secreción, endosomas y lisosomas);
- movimiento de cilios y flagelos;
- fijación de los cromosomas al huso mitótico y su movimiento durante la mitosis y la meiosis;

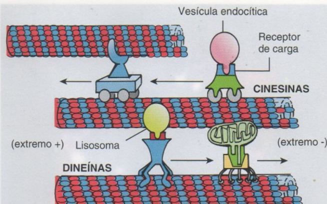


FIGURA 2.43 • **Proteínas motoras asociadas con los microtúbulos.** Los microtúbulos sirven como guías para las proteínas motoras de las moléculas. Estas proteínas motoras asociadas con microtúbulos impulsadas por ATP se adhieren a las estructuras móviles (como los orgánulos) y las arrastran a lo largo de un carril tubular. Se han identificado dos tipos de motores moleculares: las dineínas, que se desplazan a lo largo de los microtúbulos hacia su extremo minus (–) (o sea, hacia el centro de la célula), y las cinesinas, que se mueven hacia su extremo plus (+) (es decir, hacia la periferia celular).

- alargamiento y movimiento (migración) de las células y
- mantenimiento de la forma celular, en particular, de su asimetría.

El movimiento de los orgánulos intracelulares es producido por motores moleculares proteicos asociados con los microtúbulos.

En las actividades celulares que comprenden el movimiento de orgánulos y otras estructuras citoplasmáticas, como las vesículas de transporte, las mitocondrias y los lisosomas, los microtúbulos sirven como guías que los dirigen hacia los destinos adecuados. Los **motores moleculares proteicos**, o sencillamente **proteínas motoras**, se unen a estos orgánulos o a estas estructuras y los arrastran a lo largo de las guías microtubulares (Fig. 2.43). La energía necesaria para el movimiento de arrastre deriva de la hidrólisis del ATP.

Se han identificado dos familias de proteínas motoras que permiten el movimiento unidireccional:

- Las **dineínas** constituyen una familia de motores moleculares que se mueven sobre los microtúbulos **hacia su extremo minus**. Por consiguiente, las **dineínas citoplasmáticas** son capaces de transportar orgánulos desde la periferia celular hacia el MTOC. Un integrante de la familia de las dineínas, la **dineína axonémica**, está en los cilios y en los flagelos y se encarga de producir el deslizamiento de un microtúbulo contra otro contiguo en el axonema, lo cual permite el movimiento ciliar o flagelar.
- Las **cinesinas**, miembros de la otra familia, se desplazan sobre los microtúbulos **hacia su extremo plus**; por ende, son capaces de mover orgánulos desde el centro de la célula hacia la periferia celular.

Tanto las dineínas como las cinesinas participan en la mitosis y la meiosis. En estas actividades, las dineínas mueven los cromosomas a lo largo de los microtúbulos cinetocóricos hacia un polo del huso. Las cinesinas intervienen simultáneamente en el movimiento de los microtúbulos polares. Estos microtúbulos se extienden desde un

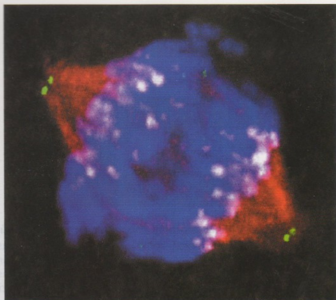


FIGURA 2.44 • Distribución de una proteína motora de tipo cinesina en el huso mitótico. Esta imagen de inmunofluorescencia confocal muestra una célula epitelial mamaria durante la anafase de la mitosis. Cada polo del huso mitótico contiene dos centríolos (*verde*). Una molécula de tipo cinesina específica de la mitosis, llamada Eg5 (*rojo*), está asociada con el subgrupo de microtúbulos del huso mitótico que conectan los cinetocoros (*blanco*) a los polos del huso. La acción motora de Eg5 es necesaria para separar las cromátides hermanas (*azul*) y llevarlas hacia las células hijas. Esta célula primero se inmunotrató con tres anticuerpos primarios: anti-Eg5 (*rojo*), anticentrina (*verde*) y anticinetocoros (*blanco*). Luego se incubó con tres anticuerpos secundarios diferentes, marcados con un colorante fluorescente, que reconocían los anticuerpos primarios. Los cromosomas se tiñeron con una molécula fluorescente que se intercala en la hélice doble del DNA. 3.500 ×. (Gentileza de la doctora Wilma L. Lingle y la señora Vivian A. Negron.)

polo del huso, rebasan la placa ecuatorial de la metafase y se superponen con microtúbulos que provienen del polo fusal opuesto. Las cinesinas ubicadas entre estos microtúbulos producen un movimiento de deslizamiento que reduce la superposición y, como consecuencia de esto, los dos polos del huso se apartan cada vez más del ecuador para así poder distribuir un juego cromosómico completo a cada célula hija futura (Fig. 2.44).

Microfilamentos (filamentos de actina)

Los filamentos de actina están en casi todos los tipos celulares.

Las moléculas de **actina** (42 kDa) son abundantes y pueden constituir hasta el 20% de las proteínas totales de algunas células no musculares (Fig. 2.45). De un modo similar a lo que ocurre con la tubulina en los microtúbulos, las moléculas de actina también se

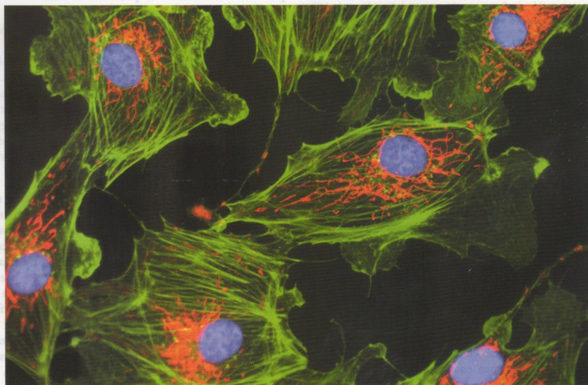


FIGURA 2.45 • Distribución de los filamentos de actina en las células endoteliales de la arteria pulmonar de cultivo. Las células se fijaron y se tiñeron con falacidina NDB conjugada con el colorante fluoresceína. La falacidina se une a los filamentos de actina y los estabiliza, lo cual impide su despolimerización. Obsérvese la acumulación de filamentos de actina en la periferia celular justo por debajo de la membrana plasmática. Estas células también se tiñeron con dos colorantes adicionales: uno selectivo para mitocondrias (MitoTracker Red), que permite la detección de las mitocondrias (en *rojo*) en el centro de las células, y DAPI, que reacciona con el DNA nuclear y genera una fluorescencia *azul* a la altura de los núcleos. 3.000 ×. (Gentileza de Molecular Probes, Inc., Eugene, Oregon, EE.UU.)

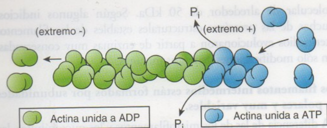


FIGURA 2.46 • **Polimerización de los filamentos de actina.** Los filamentos de actina son estructuras polarizadas. Su extremo de crecimiento rápido se conoce como extremo *plus* (+) o *barbado*, mientras que su extremo de crecimiento lento recibe el nombre de extremo *minus* (–) o *puntiagudo*. El proceso dinámico de la polimerización de la actina necesita energía en la forma de ATP. Una molécula de ATP se hidroliza a ADP después de que de cada molécula de actina G se incorpora en el filamento.

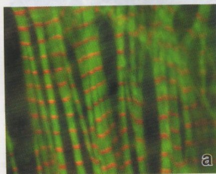
arman espontáneamente por polimerización en una estructura lineal helicoidal para formar filamentos de 6 a 8 nm de diámetro. Estos filamentos son más delgados, cortos y flexibles que los microtúbulos. Las moléculas de actina libres en el citoplasma se conocen como **actina G (actina globular)**, en contraste con la actina polimerizada de los filamentos, que se denomina **actina F (actina filamentosa)**. Los filamentos de actina son estructuras polarizadas; su extremo de crecimiento rápido recibe el nombre de **extremo plus** o **barbado**, mientras que su extremo de crecimiento lento se conoce como **extremo minus** o **puntiagudo**. El proceso dinámico de la polimerización de la actina necesita la presencia de K^+, Mg^{2+} y ATP, que se hidroliza a ADP después de que cada molécula de actina G se incorpora al filamento (Fig. 2.46).

El control y la regulación del proceso de polimerización depende de la concentración local de actina G y de la interacción de **proteínas fijadoras de actina (ABP)**, que pueden evitar o potenciar la polimerización. Además de controlar el ritmo de polimerización de los filamentos de actina, las ABP tienen a su cargo la organización de ellos.

Por ejemplo, varias proteínas pueden modificar o actuar sobre los filamentos de actina para impartirles diversas características específicas:

- **Proteínas formadoras de fascículos de actina**. Estas proteínas establecen enlaces cruzados entre los filamentos de actina para que adopten una disposición paralela y así se formen fascículos. Un ejemplo de esta modificación ocurre dentro de las microvellosidades, en los cuales los filamentos de actina están vinculados por las proteínas formadoras de fascículos **fascina** y **fimbrina**. Estos enlaces cruzados proveen sostén e imparten rigidez a la microvellosidad.
- **Proteínas cortadoras de filamentos de actina**. Las proteínas de este grupo cortan los largos filamentos de actina en fragmentos cortos. Un ejemplo de estas proteínas es la **gelsolina**, una ABP de 90 kDa que normalmente inicia la polimerización de la actina, pero que, en concentraciones altas de Ca^{2+}, produce la fragmentación de los filamentos para cambiar el gel de actina a un estado más fluido.
- **Proteínas formadoras de casquetes en la actina**. Estas proteínas bloquean la adición de más moléculas de actina al unirse al extremo libre de un microfilamento. Un ejemplo es la **tropomodulina**, que puede aislarse a partir de células musculares esqueléticas y cardíacas. La tropomodulina se fija al extremo libre de los miofilamentos de actina, con lo que regula la longitud de los filamentos en un sarcómero.
- **Proteínas formadoras de enlaces cruzados en la actina**. En este grupo se incluyen las proteínas que establecen enlaces cruzados entre los filamentos de actina, pero que no los organizan en fascículos. Ejemplos de miembros de este grupo se encuentran en el citoesqueleto de los eritrocitos. Varias proteínas, como la **espectrina**, la **aductina**, la **proteína 4.1** o la **proteína 4.9**, intervienen en la formación de enlaces cruzados entre filamentos de actina.
- **Proteínas motoras de la actina**. Estas proteínas pertenecen a la familia de las miosinas, que hidrolizan ATP para proveer la energía necesaria para el movimiento a lo largo del filamento de actina desde el extremo minus hacia el extremo plus. Algunas células, como las células musculares, se caracterizan por el tamaño, la cantidad y la índole de los filamentos y de las proteínas motoras de actina que contienen.

Hay dos tipos de filamentos (**miofilamentos**) en las células musculares: los filamentos de actina, de 6 a 8 nm (llamados **filamentos finos**; Fig. 2.47), y los filamentos de miosina II, de 15 nm (llamados **filamentos gruesos**), que es la proteína predominante en las células musculares. La **miosina II** es una molécula de dos cabezas con una cola alargada con forma de varilla. Las



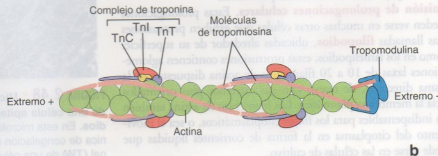


FIGURA 2.47 • **Organización y estructura de los filamentos finos en las células cardíacas. a.** Microfotografía de una célula muscular cardíaca de pollo teñida mediante una técnica de inmunofluorescencia para identificar actina (*verde*) y poner en evidencia los filamentos finos, y para detectar tropomodulina (*rojo*) y mostrar la ubicación de los extremos (–) de crecimiento lento de estos filamentos. La tropomodulina aparece como estriaciones regulares debido a las longitudes y los alineamientos uniformes de los filamentos finos en los sarcómeros. 320 ×. (Gentileza de los doctores Velia F. Fowler y Ryan Littlefield.) **b.** Diagrama de un filamento fino. La polaridad del filamento fino está indicada por el extremo (+) de crecimiento rápido, y el extremo, (–) de crecimiento lento. Para una claridad mayor, sólo se muestra un segmento del filamento total. La tropomodulina está unida a la actina y a la tropomiosina en el extremo (–) de crecimiento lento. El complejo de troponina se une a cada molécula de tropomiosina cada siete monómeros de actina a lo largo de todo el filamento fino.

relaciones estructurales y funcionales específicas entre la actina, la miosina y otras ABP en la contracción muscular se comentan en el capítulo 11 (Tejido muscular).

Además de la miosina II, las células no musculares contienen **miosina I**, una proteína con un solo dominio globular y una cola corta que se fija a otras moléculas o a orgánulos. Estudios exhaustivos han permitido comprobar la presencia de otras diversas isoformas de miosina no muscular responsables de funciones motoras en muchas células especializadas, como los melanocitos, las células absortivas renales e intestinales, los conos de crecimiento nervioso y las células ciliadas del oído interno.

Los filamentos de actina participan en funciones celulares diversas.

Los filamentos de actina con frecuencia se agrupan en fascículos cerca de la membrana plasmática.

Las funciones de estos filamentos de actina asociados con la membrana son las siguientes:

- **Anclaje y movimiento de proteínas de la membrana**. Los filamentos de actina están distribuidos en redes tridimensionales por toda la célula y se utilizan como estructuras de anclaje en las uniones celulares especializadas, como los contactos o adhesiones focales.
- **Formación del núcleo estructural de las microvellosidades** en las células epiteliales absortivas. Los filamentos de actina también contribuirían a mantener la forma de la superficie celular apical; por ejemplo, el **velo terminal** de filamentos de actina en la región apical de la célula sirve para distribuir tensiones bajo la superficie celular.
- **Locomoción celular**. La locomoción se logra por la fuerza que ejercen los filamentos de actina al polimerizarse a la altura de sus extremos de crecimiento. Muchas células migrantes (en particular, las células transformadas de los tumores invasores) utilizan este mecanismo. Como consecuencia de la polimerización de la actina en su borde de avance, las células extienden prolongaciones desde su superficie al empujar la membrana plasmática por delante de los filamentos de actina en crecimiento. Las extensiones del borde de avance de una célula reptante se denominan **lamelipodios**: estos contienen fascículos organizados de filamentos de actina en proceso de alargamiento que orientan sus extremos plus hacia la membrana plasmática.
- **Emisión de prolongaciones celulares**. Estas prolongaciones pueden verse en muchas otras células que exhiben protrusiones finas llamadas **filopodios**, ubicadas alrededor de su superficie. Como en los lamelipodios, estas protrusiones contienen aglomeraciones laxas de 10 a 20 filamentos de actina dispuestos en la misma dirección, de nuevo con sus extremos plus orientados hacia la membrana plasmática. Los filamentos de actina también son indispensables para los flujos citoplasmáticos, o sea el movimiento del citoplasma en la forma de corrientes líquidas que puede verse en las células de cultivo.

Filamentos intermedios

Los **filamentos intermedios** tienen una función de sostén o estructural general. Estos filamentos resistentes se denominan *intermedios* porque su diámetro de 8 a 10 nm es intermedio entre el de los filamentos de actina y el de los microtúbulos. Casi todos los filamentos intermedios se componen de subunidades con un peso molecular de alrededor de 50 kDa. Según algunos indicios, muchas de las proteínas estructurales estables de los filamentos intermedios evolucionaron a partir de enzimas muy conservadas, con sólo modificaciones genéticas menores.

Los filamentos intermedios están formados por subunidades no polares y muy variables.

A diferencia de las de los microfilamentos y los microtúbulos, las subunidades proteicas de los filamentos intermedios exhiben una diversidad y una especificidad hística considerables. Además, no poseen actividad enzimática y forman filamentos no polares. Los filamentos intermedios tampoco desaparecen y se vuelven a formar de la manera continua característica de la mayoría de los microtúbulos y los filamentos de actina. Por estas razones se cree que este tipo de filamento en principio desempeña un papel estructural dentro de la célula y que forma el eslabón citoplasmático de una cadena de filamentos citoplasmáticos, nucleares y extracelulares extendida por todos los tejidos (Fig. 2.48).

Las **proteínas de los filamentos intermedios** se caracterizan por un **dominio bastoniforme** (o en varilla) central muy variable

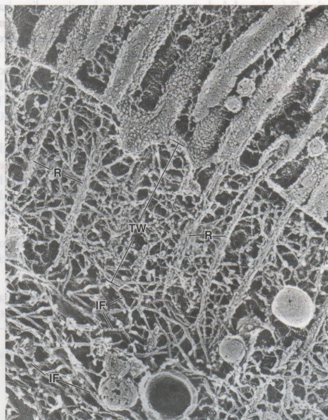


FIGURA 2.48 • Microfotografía electrónica de la región apical de una célula epitelial en la que aparecen filamentos intermedios. En esta microfotografía electrónica, obtenida mediante la técnica de congelación rápida y grabado profundo, se ve el velo terminal (*TW*) de una célula epitelial y los filamentos intermedios subyacentes (*IF*). Los largos manojos rectos de filamentos de actina o raicillas (*R*) que se extienden desde las microvellosidades establecen uniones cruzadas con una densa red de microfilamentos provista de muchas proteínas fijadoras de actina. La red de filamentos intermedios puede verse debajo del velo terminal al que se fijan los filamentos de actina de las microvellosidades. 47.000 ×. (De Hirokawa N, Keller TC 3rd, Chasan R, Mooseker MS. *Mechanism of brush border contractility studied by the quick-freeze, deep-etch method.* J Cell Biol 1983;96: 1325-1336. Reproducido con autorización.)

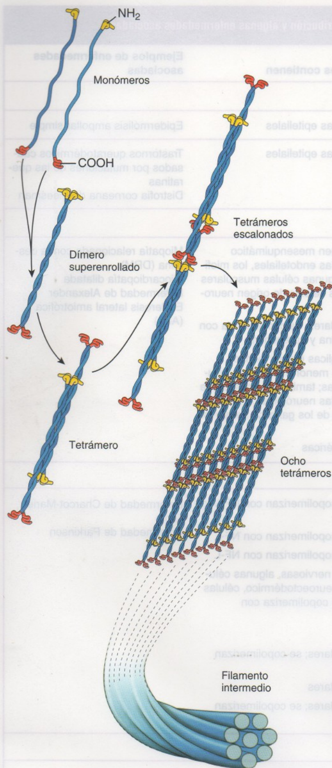


FIGURA 2.49 • Polimerización y estructura de los filamentos intermedios. Los filamentos intermedios se autoensamblan a partir de un par de monómeros que se enroscan entre sí de modo paralelo para formar un dímero estable. Luego, dos dímeros superenrollados se enroscan entre sí de forma antiparalela para producir un tetrámero escalonado. Este tetrámero forma la unidad no polarizada de los filamentos intermedios. Cada tetrámero, actuando como unidad individual, se alinea a lo largo del eje del filamento y se une al extremo libre de la estructura en proceso de alargamiento. Esta disposición helicoidal escalonada se estabiliza adicionalmente por medio de interacciones ligadoras laterales entre los tetrámeros contiguos.

con **dominios globulares** estrictamente conservados en cada extremo (Fig. 2.49). Si bien las diversas clases de filamentos intermedios difieren en cuanto a la secuencia de aminoácidos de la región central en varilla y exhiben alguna variación con respecto a sus pesos moleculares, los integrantes de todas las clases comparten una región homóloga que es importante para el autoensamblaje. Los filamentos intermedios se arman a partir de un par de **monómeros helicoidales** que se enroscan entre sí para formar **dímeros superenrollados**. Luego, dos de estos dímeros se enroscan entre sí de forma antiparalela (es decir que se disponen paralelos, pero orientados en sentidos opuestos) para producir un **tetrámero escalonado** de dos dímeros superenrollados, con lo que queda formada la unidad no polarizada de los filamentos intermedios (véase la Fig. 2.49). Cada tetrámero, como unidad individual, se alinea a lo largo del eje del filamento. Los extremos de los tetrámeros se unen para formar los extremos libres del filamento. Este proceso de armado provee una estructura helicoidal escalonada estable en la cual los filamentos están muy juntos y estabilizados adicionalmente por interacciones laterales de unión entre los tetrámeros contiguos.

Los filamentos intermedios son un grupo heterogéneo de elementos del citoesqueleto que se encuentran en diversos tipos celulares.

Los filamentos intermedios se agrupan en seis clases principales según su estructura génica, su composición proteica y su distribución celular (Cuadro 2.3):

- **Clases 1** y **2**. Comprenden los grupos de filamentos intermedios más diversos y sus miembros reciben el nombre de **queratinas (citoqueratinas)**. Estas clases poseen más de 50 isoformas diferentes y constituyen la mayoría de los filamentos intermedios (alrededor de 54 genes de un total de 70 genes de proteína de filamentos intermedios humanos están vinculados con moléculas de queratina). Las queratinas sólo se arman en la forma de heteropolímeros; una molécula de **citoqueratina ácida** (clase 1) y una molécula de **citoqueratina básica** (clase 2) forman un heterodímero. Cada par de queratina es característico de un tipo particular de epitelio; sin embargo, algunas células epiteliales pueden expresar más de un par. Los filamentos de queratina se encuentran en diferentes células de estirpe epitelial. De acuerdo con la nomenclatura nueva, las queratinas se dividen en tres grupos de expresión: **queratinas de epitelios simples**, **queratinas de epitelios estratificados** y **queratinas estructurales**, también llamadas **queratinas duras**. Estas últimas se encuentran en los anexos cutáneos, como el pelo y las uñas. Los filamentos de queratina cruzan todo el citoplasma de las células epiteliales y, a través de los desmosomas, se conectan con los filamentos de queratina de las células vecinas. Las subunidades de queratina no se copolimerizan con las proteínas de otras clases de filamentos intermedios; por consiguiente, forman un sistema de reconocimiento citoespecífico e histoespecífico bien definido.
- **Clase 3**. Este grupo contiene cuatro proteínas: **vimentina**, la proteína de filamento intermedio de distribución más amplia en el organismo, y proteínas símiles a la vimentina, como la **desmina**, la **proteína ácida fibrilar glial (GFAP)** y la **periferina**. La clase 3 constituye una familia diversa de filamentos citoplasmáticos presentes en muchos tipos celulares. A diferencia de las queratinas, los integrantes de la clase 3 (con excepción de la desmina) forman preferiblemente filamentos homopoliméricos que tienen un solo tipo de proteína de filamento intermedio. Los de vimentina son los filamentos intermedios más abundantes que

CUADRO 2.3 Clasificación de los filamentos intermedios, su distribución y algunas enfermedades asociadas

Tipo de proteína	Peso molecular (kDa)	Células que los contienen	Ejemplos de enfermedades asociadas
Clases 1 y 2: queratinas			
Citoqueratinas ácidas	40-64	Todas las células epiteliales	Epidermólisis ampollar simple
Citoqueratinas básicas	52-68	Todas las células epiteliales	Trastornos queratodérmicos causados por mutaciones de las queratinas Distrofia corneana de Meesman
Clase 3: vimentina y símil vimentina			
Vimentina	55	Células de origen mesenquimático (como las células endoteliales, los miofibroblastos y algunas células musculares lisas) y algunas células de origen neuroectodérmico	Miopatía relacionada con la desmina (DRM) Miocardiopatía dilatada Enfermedad de Alexander Esclerosis lateral amiotrófica (ALS)
Desmina	53	Células musculares; se copolimeriza con nestina, sinemina y paranemina	
Proteína ácida fibrilar glial (GFAP)	50-52	Células neuróglicas (sobre todo los astrocitos y, en menor medida, las células ependimarias; también las células de Schwann, células neuróglicas entéricas, células satélite de los ganglios sensitivos y pituicitos)	
Periferina	54	Neuronas periféricas	
Clase 4: neurofilamentos			
Neurofilamento L (NF-L)	68	Neuronas; se copolimerizan con NF-M o NF-H	Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth Enfermedad de Parkinson
Neurofilamento M (NF-M)	110	Neuronas; se copolimerizan con NF-L	
Neurofilamento H (NF-H)	130	Neuronas; se copolimerizan con NF-L	
Nestina	240	Células madre nerviosas, algunas células de origen neuroectodérmico, células musculares; se copolimeriza con desmina	
Internexina α	68	Neuronas	
Sinemina α/β[A]	182	Células musculares; se copolimerizan con desmina	
Sincoilina	64	Células musculares	
Paranemina	178	Células musculares; se copolimerizan con desmina	
Clase 5: láminas			
Lámina A/C[B]	62-72	Núcleo de todas las células nucleadas	Distrofia muscular de Emery-Dreyfuss
Lámina B	65-68	Núcleo de todas las células nucleadas	Distrofia muscular de las cinturas
Clase 6: filamentos perlados			
Faquinina (CP49)[C]	49	Fibras del cristalino del ojo; se copolimerizan con filensina	Cataratas de inicio juvenil
Filensina (CP115)	115	Fibras del cristalino del ojo; se copolimeriza con faquinina	Cataratas congénitas

[A] La sinemina α y la sinemina β representan dos transcritos alternativos del gen *DMN*.
[B] La lámina C es un producto de corte y empalme de la lámina A.
[C] El peso molecular del heterodímero filensina/faquinina es de 131 kDa.

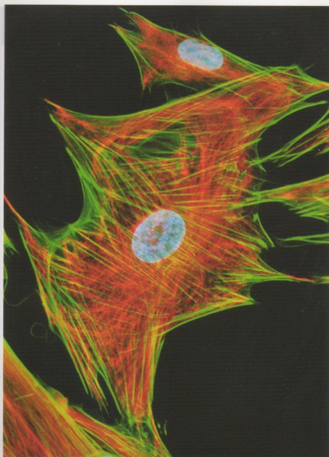


FIGURA 2.50 • Distribución de los filamentos intermedios en fibroblastos pulmonares fetales humanos. En la microfotografía, se muestra la distribución de los filamentos de vimentina (*rojo*) y actina (*verde*) en fibroblastos de cultivo provenientes de pulmón fetal humano. La vimentina es una proteína de filamento intermedio que se expresa en todas las células de origen mesenquimático. En los fibroblastos de cultivo, los filamentos de vimentina se ven en el centro del citoplasma celular, mientras que los filamentos de actina se aglomeran principalmente cerca de la superficie de la célula. Esta imagen inmunofluorescente se obtuvo mediante el uso de técnicas de inmunofluorescencia indirecta en las cuales los filamentos de vimentina se trataron con anticuerpos primarios antivimentina de ratón seguidos por anticuerpos secundarios antirratón de cabra conjugados con el colorante fluorescente rojo Texas. Los filamentos de actina recibieron una coloración de contraste con faloidina conjugada con un colorante fluorescente verde. Los núcleos se tiñeron de azul con el colorante fluorescente de Hoechst. 3.500 ×. (De Michael W. Davidson, Florida State University. Reproducido con autorización.)

hay en todas las células derivadas del mesodermo, incluidos los fibroblastos (Fig. 2.50). La desmina es característica de las células musculares. La GFAP se encuentra en las células de la neuroglia (es muy específica de los astrocitos) y la periferina está presente en muchas neuronas del sistema nervioso periférico.

- **Clase 4**. Históricamente, este grupo ha pertenecido a la clase de los **neurofilamentos**; el grupo contiene proteínas de filamento intermedio que se expresan sobre todo en los axones de las células nerviosas. Los tres tipos de proteínas de neurofilamento tienen pesos moleculares diferentes: **NF-L** (proteína de peso molecular bajo), **NF-M** (proteína de peso molecular intermedio) y **NF-H** (proteína de peso molecular alto). Estas proteínas se copolimerizan para formar un heterodímero que contiene una molécula de NF-L y una de las otras. Las tres proteínas forman neurofilamentos que se extienden desde el cuerpo celular hacia los extremos de los axones y dendritas, lo cual provee sostén estructural. Sin embargo, los genes de las proteínas de la clase 4 también codifican varias otras proteínas de filamento intermedio; a saber, la **nestina** y la **internexina a** en las neuronas, así como la **sinemina**, la **sincoilina** y la **paranemina** en las células musculares. En los tejidos, los miembros de este grupo preferiblemente se copolimerizan para formar heteropolímeros.
- **Clase 5**. Las **láminas**, específicamente las láminas nucleares, forman una estructura de tipo reticular que se asocia con la envoltura nuclear. La clase de las láminas está formada por dos tipos de proteínas, la **lámina A** y la **lámina B**. A diferencia de lo que ocurre con otros tipos de filamentos intermedios hallados en el citoplasma, las láminas están ubicadas en el nucleoplasma de casi todas las células diferenciadas del organismo. En la página 81 se describen su estructura y su función.
- **Clase 6**. Esta clase comprende el grupo de filamentos intermedios específicos del cristalino del ojo (o **"filamentos perlados"**) compuestos por dos proteínas: **faquinina** y **filensina**. El aspecto superficial perlado periódico de estos filamentos se atribuye a la estructura globular del extremo carboxiterminal de la molécula de filensina, el cual se proyecta hacia afuera desde el centro del filamento armado.

Las proteínas asociadas con los filamentos intermedios son indispensables para la integridad de las uniones célula-célula y célula-matriz extracelular.

Diversas **proteínas asociadas con filamentos intermedios** funcionan en el citoesqueleto como partes integrales de la arquitectura molecular de las células. Algunas proteínas, como las de la **familia de las plectinas**, poseen sitios de unión para filamentos de actina, microtúbulos y filamentos intermedios y, por ende, son importantes para el ensamblaje adecuado del citoesqueleto. Las **láminas**, las proteínas de filamento intermedio situadas en el núcleo, se asocian con muchas proteínas de la membrana nuclear interna, incluidas la **emerina**, el **receptor de lámina B (LBR)**, la **nurima** y varios **polipéptidos asociados con las proteínas lámina**. Algunas de estas proteínas poseen sitios de unión múltiples para filamentos intermedios, actina, cromatina y proteínas de señalización; en consecuencia, estas proteínas actúan en la organización cromatínica, en la expresión génica, en la arquitectura nuclear y en la señalización celular, y proveen un vínculo indispensable entre el nucleoesqueleto y el citoesqueleto.

Otra familia importante de proteínas asociadas con los filamentos intermedios está compuesta por las **desmoplaquinas**, las **proteínas símil desmoplaquina** y las **placoglobinas**. Estas proteínas forman las placas de adhesión para los filamentos intermedios, una parte esencial de los **desmosomas** y los **hemidesmosomas**. La interacción de los filamentos intermedios con las uniones célula-célula y célula-matriz extracelular provee rigidez y resistencia mecánica contra las fuerzas extracelulares.

En el Cuadro 2.4, se reseñan las características de los tres tipos de filamentos del citoesqueleto.

Centríolos y centros organizadores de microtúbulos

Los centríolos son los puntos focales alrededor de los cuales se arman los MTOC.

CUADRO 2.4 Reseña de las características de los tres tipos de elementos del citoesqueleto

	Microfilamentos (filamentos de actina)	Filamentos intermedios	Microtúbulos
Forma	Organización lineal helicoidal bicatenaria	Fibras trenzadas a la manera de cuerdas	Cilindros huecos largos no ramificados
Diámetro (nm)	6-8	8-10	20-25
Subunidad proteica básica	Monómero de actina G (PM 42 kDa)	Proteínas de filamento intermedio diversas (PM ~50 kDa)	Dímeros de tubulina α y tubulina β (PM 54 kDa); la tubulina γ de los MTOC es necesaria para la nucleación de los microtúbulos; en los MTOC y en los cuerpos basales hay tubulina δ, tubulina ε, tubulina ζ y tubulina η
Actividad enzimática	Actividad hidrolítica del ATP	Ninguna	Actividad hidrolítica de GTP
Polaridad	Sí El extremo minus (–) o puntiagudo es de crecimiento lento El extremo plus (+) o barbado es de crecimiento más rápido	No polares	Sí El extremo minus (–) no crece y está incluido en el MTOC El extremo plus (+) es el que crece
Proceso de armado	Se añaden monómeros de actina G al filamento que crece Para la polimerización, se necesita K^+, Mg^{2+} y ATP, que se hidroliza a ADP luego de la incorporación de cada molécula de actina G en el filamento	Dos pares de monómeros forman dos dímeros superenrollados; luego, dos de estos dímeros se enroscan entre sí para formar un tetrámero escalonado que se alinea con el eje del filamento y se une al extremo libre de la estructura en proceso de alargamiento	En el sitio de nucleación, los dímeros de tubulina α y tubulina β se añaden al anillo de tubulina γ extremo con extremo Cada molécula dimérica fija GTP antes de incorporarse en el microtúbulo en crecimiento Para la polimerización también se necesita Mg^{2+} Se polimeriza un complejo de GTP-tubulina y, luego de la incorporación, el GTP se hidroliza a GDP
Fuente de energía necesaria para el armado	ATP	Desconocida	GTP
Características	Filamentos delgados y flexibles	Estructuras resistentes y estables	Exhiben inestabilidad dinámica
Proteínas asociadas	Gran variedad de proteínas fijadoras de actina (ABP) con funciones diferentes: fascina = formación de haces, gelsolina = corte de microfilamentos, proteína CP = formación de casquetes, espectrina = formación de enlaces cruzados, miosinas I y II = funciones motoras	Proteínas asociadas con los filamentos intermedios: plectinas (fijación de microtúbulos, microfilamentos y filamentos intermedios), desmoplaquinas y placoglobinas (adhesión de los filamentos intermedios a las desmosomas y hemidesmosomas)	Proteínas asociadas con microtúbulos (MAP): MAP-1, 2, 3 y 4, $MAP\tau$ y TOG_P regulan el armado, estabilizan los microtúbulos y los adhieren a orgánulos específicos; las proteínas motoras (dineínas y cinesinas) son necesarias para el movimiento de los orgánulos
Ubicación en la célula	Centro de las microvellosidades Velo o red terminal Concentrados bajo la membrana plasmática Elementos contráctiles de las células musculares Anillo contráctil en la división celular	Se extienden a través del citoplasma conectando desmosomas y hemidesmosomas En el núcleo están justo debajo de la membrana nuclear interna	Centro de cilios Emergen del MTOC y se distribuyen hacia la periferia de la célula Huso mitótico, Centrosoma

CUADRO 2.4 Reseña de las características de los tres tipos de elementos del citoesqueleto (Cont.)

	Microfilamentos (filamentos de actina)	Filamentos intermedios	Microtúbulos
Funciones principales	Proveen los componentes esenciales a los elementos contráctiles de las células musculares (sarcómeros)	Proveen solidez y resistencia mecánica frente a las fuerzas de cizallamiento	Proveen una red de "carriles" para el movimiento de los orgánulos dentro de la célula Permiten el movimiento de batido de los cilios y el desplazamiento de los cromosomas durante la división celular

Los **centríolos**, visibles con el microscopio óptico, son cilindros citoplasmáticos cortos, en pares, formados por **nueve tripletes de microtúbulos**. En las células en reposo, los centríolos poseen una **orientación ortogonal**: uno de los centríolos del par se dispone en ángulo recto con respecto al otro. Los **centríolos** suelen encontrarse muy cerca del núcleo y, con frecuencia, están parcialmente rodeados por el aparato de Golgi. Además, a su alrededor hay una zona de **material pericentriolar** denso y amorfo. La región de la célula que contiene los centríolos y el material pericentriolar se llama **centro organizador de los microtúbulos (MTOC)** o **centrosoma** (Fig. 2.51). El MTOC es la región donde se forma la mayoría de los microtúbulos y desde donde ellos se extienden para alcanzar sus destinos específicos dentro de la célula. Por consiguiente, el MTOC

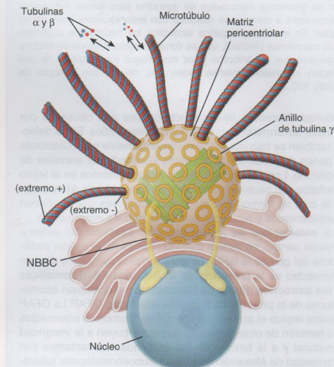


FIGURA 2.51 • **Estructura del centro organizador de microtúbulos (MTOC).** Este diagrama muestra la ubicación del MTOC en relación con el núcleo y el aparato de Golgi. En algunas especies, el MTOC está fijado a la envoltura nuclear por una proteína contráctil, el conector núcleo-cuerpo basal (*NBBC*). El MTOC contiene los centríolos y una matriz proteica amorfa con una abundancia de anillos de tubulina γ. Cada anillo de tubulina γ sirve como sitio de nucleación para el crecimiento de un solo microtúbulo. Obsérvese que el extremo minus (–) del microtúbulo permanece adherido al MTOC, y el extremo plus (+) representa el extremo de crecimiento que se dirige hacia la membrana plasmática.

controla la cantidad, la polaridad, la dirección, la orientación y la organización de los microtúbulos formados durante la interfase del ciclo celular. Durante la mitosis los MTOC duplicados sirven polos del huso mitótico. El desarrollo del mismo MTOC depende sólo de la presencia de centríolos. Si faltan los centríolos, los MTOC no aparecen y la formación de microtúbulos sufre alteraciones graves.

La matriz pericentriolar del MTOC contiene muchas estructuras anulares que inician la formación de los microtúbulos.

El MTOC contiene centríolos y una matriz amorfa pericentriolar con más de 200 proteínas, entre las que hay tubulina γ, que se organiza en estructuras con forma de anillo. Cada anillo de tubulina γ sirve como punto de inicio (sitio de nucleación) para el crecimiento de un microtúbulo que se arma a partir de dímeros de tubulina; los dímeros de tubulina α y tubulina β se añaden con una orientación específica al anillo de tubulina γ. El extremo minus del microtúbulo permanece fijado al MTOC y el extremo plus es el que crece hacia la membrana plasmática (véase la Fig. 2.51).

Los centríolos proveen cuerpos basales para los cilios y los flagelos, y alinean el huso mitótico durante la división celular.

Aunque los centríolos se descubrieron hace más de un siglo, sus funciones precisas, su replicación y su forma de armarse siguen siendo tema de investigación intensa.

Las funciones conocidas de los centríolos pueden organizarse en dos categorías:

- **Formación de los cuerpos basales.** Una de las funciones importantes del centríolo es la de proveer cuerpos basales, que son necesarios para el armado de cilios y flagelos (Fig. 2.52). Los cuerpos basales surgen por la formación *de novo* sin contacto con los centríolos preexistentes (**mecanismo acentriolar**) o por la duplicación de los centríolos preexistentes (**mecanismo centriolar**). Alrededor del 95% de los centríolos se genera por el mecanismo acentriolar. Ambos mecanismos dan origen a múltiples precursores inmediatos de los centríolos, conocidos como **procentríolos**, que maduran conforme migran hacia el sitio adecuado cerca de la membrana celular apical, donde se convierten en **cuerpos basales**. El cuerpo basal actúa como el centro organizador para un cilio. Los microtúbulos crecen desde el cuerpo basal y empujan la membrana celular hacia fuera para que, al alargarse, se forme el cilio maduro. El proceso de la duplicación de los centríolos se describe más adelante en la página 70.
- **Formación del huso mitótico.** Durante la mitosis, la posición de los centríolos determina la ubicación de los polos del huso mitótico. Los centríolos también son necesarios para la formación de un MTOC totalmente funcional que nuclee los micro-

• RECUADRO 2.2 Correlación clínica: anomalías de microtúbulos y filamentos

Las anomalías relacionadas con la organización y estructura de los microtúbulos, de los microfilamentos (actina) y de los filamentos intermedios son la causa de una gran variedad de trastornos patológicos. Estas anomalías conducen a defectos en el citoesqueleto y pueden producir diversos trastornos relacionados con el transporte vesicular, con la acumulación intracelular de proteínas patológicas y con la alteración de la movilidad celular.

Microtúbulos

Los defectos en la organización de los microtúbulos y de las proteínas asociadas con los microtúbulos pueden inmovilizar los cilios del epitelio de las vías aéreas y así interferir en la capacidad del sistema respiratorio para eliminar las secreciones acumuladas. Este trastorno, conocido como **síndrome de Kartagener** (véase la p. 120), también causa la disfunción de los microtúbulos de los flagelos de los espermatozoides, lo cual produce esterilidad masculina. También puede causar infertilidad en las mujeres por alteraciones en el transporte ciliar del óvulo dentro de la trompa uterina.

Los microtúbulos son indispensables para el transporte vesicular (endocitosis y exocitosis) y para la movilidad celular. Ciertos fármacos, como la **colchicina**, se fijan a las moléculas de tubulina e impiden su polimerización; este fármaco es útil en el tratamiento contra los episodios agudos de gota, para impedir la migración de los neutrófilos y para disminuir su capacidad de respuesta ante el depósito de cristales de urato en los tejidos.

La **vinblastina** y la **vincristina** (**Oncovin®**) pertenecen a otra familia de fármacos que se fijan a los microtúbulos e inhiben la formación del huso mitótico, indispensable para la división celular. Estos fármacos se usan como agentes antimitóticos y antiproliferativos en el tratamiento contra el cáncer. Otro fármaco, el **paclitaxel** (**Taxol®**), se utiliza en la quimioterapia contra el cáncer mamario. Estabiliza los microtúbulos e impide su despolimerización (una acción opuesta a la de la colchicina), con lo que se detiene a las células de los cánceres en las diversas etapas de la división celular.

Microfilamentos (de actina)

Los filamentos de actina son indispensables para las diversas etapas de la migración de los leucocitos, así como para la funciones fagocíticas de varias células. Algunas sustancias químicas obtenidas de hongos, como la **citocalasina B** y la **citocalasina D**, impiden la polimerización de la actina al fijarse al extremo plus del microfilamento y, así, inhiben la migración de los leucocitos, la fagocitosis y la división celular (citocinesis). Varias toxinas de hongos venenosos, como la **faloidina**, también se fijan a los filamentos de actina, los estabilizan e impiden su despolimerización. En el laboratorio, con frecuencia se utilizan derivados de la familia de las falotoxinas (p. ej., NDB-falacidina), conjugados con colorantes fluorescentes, para teñir los filamentos de actina (véanse la Fig. 2.45 y la Fig. 2.50). La exposición prolongada de la célula a estas sustancias puede romper el equilibrio dinámico entre actina F y actina G y producir la muerte celular.

Filamentos intermedios

Como se mencionó, la estructura molecular de los filamentos intermedios es histoespecífica y comprende muchos tipos de

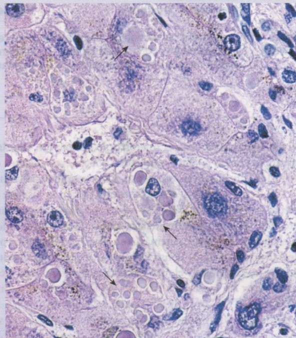


FIGURA F2.2.1 **Microfotografía de cuerpos de Mallory.** La acumulación de filamentos intermedios de queratina para formar inclusiones intracelulares a menudo se relaciona con lesiones específicas de las células. En la cirrosis hepática alcohólica los hepatocitos contienen estas inclusiones (*flechas*), que se conocen como cuerpos de Mallory. Obsérvese que los linfocitos y los macrófagos responsables de una reacción inflamatoria intensa rodean las células con cuerpos de Mallory. 900 ×.

proteínas diferentes. Varias enfermedades son causadas por defectos del armado de los filamentos intermedios. Estos defectos también se han inducido experimentalmente por mutaciones de genes de proteínas de filamento intermedio en animales de laboratorio. Las alteraciones de los neurofilamentos en el tejido encefálico son características de la **enfermedad de Alzheimer**, en la cual se forman **ovillejos neurofibrilares** que contienen neurofilamentos y proteínas asociadas con los microtúbulos.

La **enfermedad de Alexander**, otro trastorno del sistema nervioso central, se asocia con mutaciones de la región codificadora del gen de la GFAP. La característica patológica de esta enfermedad es la presencia de **inclusiones citoplasmáticas en los astrocitos** (**fibras de Rosenthal**) que contienen acumulaciones de la proteína de filamento intermedio GFAP. La GFAP alterada impide el armado no sólo de los filamentos intermedios sino también de otras proteínas que contribuyen a la integridad estructural y a la función de los astrocitos. Los lactantes con enfermedad de Alexander adquieren leucoencefalopatía (alteraciones de la sustancia blanca con astrocitosis reactiva y múltiples focos de necrosis pero ausencia de inflamación) con macrocefalia (cabeza anormalmente grande), convulsiones y retraso psicomotor, lo cual suele conducir a la muerte en la primera década de la vida.

Una característica prominente de la **cirrosis hepática alcohólica** es la presencia de inclusiones intracitoplasmáticas eosinófilas compuestas en su mayor parte por filamentos intermedios de citoqueratina. Estas inclusiones, llamadas **cuerpos de Mallory**, se ven con el microscopio óptico en el citoplasma de los hepatocitos (Fig. F2.2.1).

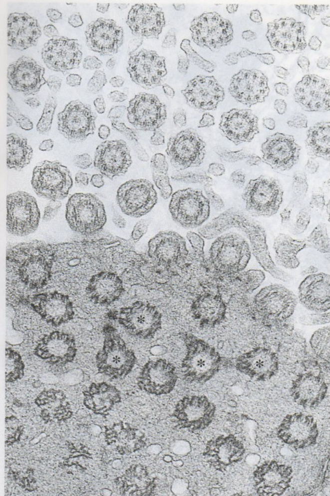


FIGURA 2.52 • **Los cuerpos basales y los cilios.** En esta microfotografía electrónica se ven los cuerpos basales y los cilios seccionados transversalmente como aparecen en un corte oblicuo a través de la región apical de una célula ciliada de las vías respiratorias. Obsérvese la disposición de los microtúbulos de los cilios en un patrón 9 + 2, en el cual nueve dobletes microtubulares periféricos rodean dos microtúbulos centrales. Los cuerpos basales carecen del par central de microtúbulos. En varios cortes se ve que desde el cuerpo basal se proyecta lateralmente el pedículo basal (*asteriscos*). 28.000 ×. (Gentileza de Patrice C. Abell-Aleff.)

túbulos asociados con el huso mitótico. Por ejemplo, los **microtúbulos astrales** se forman alrededor de cada centríolo individual distribuidos como si fueran las puntas de una estrella y son decisivos para establecer el eje del huso mitótico en desarrollo. En algunas células animales, el propio huso mitótico (principalmente, los microtúbulos cinetocóricos) se forma por mecanismos independientes del MTOC, y consiste en microtúbulos que tienen su origen en los cromosomas. Datos de experimentos recientes indican que, con la falta de centríolos, no se desarrollan los microtúbulos astrales, y esto provoca errores de orientación del huso mitótico (Fig. 2.54).

Por consiguiente, la función principal de los centríolos en la mitosis consiste en ubicar de forma adecuada el huso mitótico al reclutar los MTOC desde donde pueden crecer los microtúbulos astrales y establecer el eje para el huso en desarrollo.

La característica dominante de los centríolos es la disposición cilíndrica de tripletes de microtúbulos con proteínas asociadas.

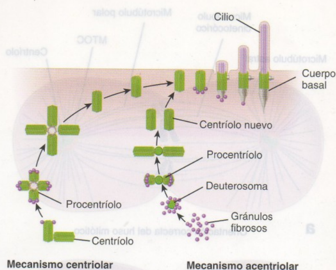


FIGURA 2.53 • **Dos mecanismos de formación de los cuerpos basales.** En el mecanismo centriolar, un par de centríolos preexistente sirve como centro organizador para la duplicación de los centríolos nuevos. Mediante este mecanismo, las células ciliadas tienen la capacidad de armar gran cantidad de centríolos en las cercanías de un centríolo maduro antiguo. En el mecanismo acentriolar, que cumple una función importante en la formación de los cuerpos basales de las células ciliadas, los centríolos nuevos se forman *de novo* a partir de gránulos fibrosos ubicados muy cerca de las estructuras no microtubulares denominadas "deuterosomas". Ambos mecanismos dan origen a los procentríolos, los cuales maduran conforme migran al sitio adecuado cerca de la membrana celular apical, donde se convierten en cuerpos basales. Los gránulos fibrosos contribuyen a la formación de la raicilla estriada. (Basado en Hagiwara H, Ohwada N, Takata K. *Cell biology of normal and abnormal ciliogenesis in the ciliated epithelium.* Int Rev Cytol 2004;234:101-139.)

Con el MET, se comprueba que cada centríolo tiene alrededor de 0,2 μm de longitud: se compone de **nueve tripletes de microtúbulos** que están orientados paralelos al eje mayor del orgánulo y que transcurren en haces con una torsión leve (Fig. 2.55). Los tres microtúbulos del triplete están fusionados de modo que los microtúbulos contiguos comparten una pared común.

El más interno (el **microtúbulo A**) es un anillo completo de trece protofilamentos de dímeros de tubulina α y tubulina β; los microtúbulos intermedio y externo (**microtúbulos B** y **C**, respectivamente) tienen forma de C porque comparten dímeros de tubulina entre sí y con el microtúbulo A. Los microtúbulos de los tripletes no tienen la misma longitud. El microtúbulo C suele ser más corto que el A o el B.

Los tripletes microtubulares del centríolo rodean una luz interna. La parte distal de la luz (alejada del núcleo) contiene una proteína fijadora de Ca^{2+}, de 20 kDa: la **centrina** (Fig. 2.56). La parte proximal de la luz (cercana al núcleo) está revestida de **tubulina g**, que provee la plantilla para la organización de los tripletes de microtúbulos. Además, en los centríolos, también hay una familia de moléculas de **tubulina d**, **tubulina e**, **tubulina z** y **tubulina h**, de descubrimiento reciente, al igual que complejos proteicos de **pericentrina**. Otras proteínas, como la **proteína p210**, forman un anillo de moléculas que parece que vinculan el extremo distal del centríolo con la membrana plasmática. En los linfocitos humanos, se han descubierto conexiones filamentosas entre los integrantes del par de centríolos. En otros organismos, dos puentes proteicos, las **fibras**

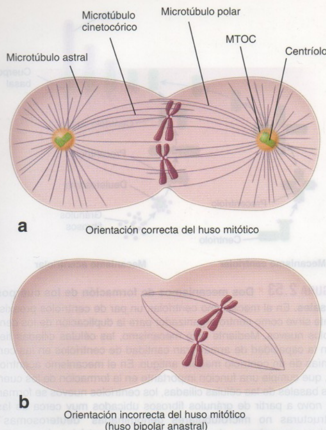


FIGURA 2.54 • **Huso mitótico durante la división celular normal y en las células carentes de centríolos. a.** En este esquema, se ve la orientación del huso mitótico en una célula normal durante la mitosis. Obsérvese la posición de los centríolos y la distribución de los microtúbulos del huso. **b.** En una célula carente de centríolos, la mitosis ocurre, pero se forma un huso mitótico que sólo contiene microtúbulos cinetocóricos. En consecuencia, ambos polos del huso mitótico carecen de los microtúbulos astrales que lo ubican en el plano adecuado durante la mitosis. Un huso con una mala orientación como ésta recibe el nombre de *huso bipolar anastral.* (Basado en Marshall WF, Rosenbaum JL. *How centrioles work: lessons from green yeast.* Curr Opin Cell Biol 2000; 112: 119-125.)

de conexión proximal y **distal**, conectan entre sí los centríolos del par (Fig. 2.56). En las células que se dividen, estas conexiones participan en la distribución de los centríolos hacia cada una de las células hijas. En algunos organismos, el extremo proximal de cada centríolo está fijado a la envoltura nuclear por medio de proteínas contráctiles llamadas **conectores núcleo-cuerpo basal** (**NBBC** = *n*ucleus-*b*asal *b*ody *c*onnectors). Su función es unir el centríolo a los polos del huso mitótico durante la mitosis. En las células humanas, la conexión centrosoma-núcleo parece que es mantenida por estructuras filamentosas del citoesqueleto. Una característica distintiva de los centríolos de mamífero es la diferencia que hay entre cada miembro del par centriolar. Uno de los centríolos (el llamado **centríolo maduro**) posee satélites pediculados y apéndices laminares cuya función no se conoce (véase la Fig. 2.56). El otro centríolo (denominado **centríolo inmaduro**) carece de satélites o apéndices.

La duplicación del centrosoma está sincronizada con los acontecimientos del ciclo celular y está vinculada con el proceso de ciliogénesis.

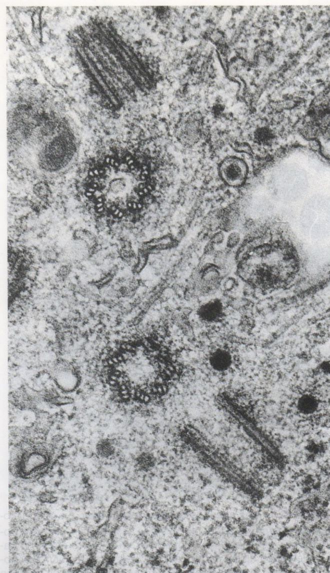


FIGURA 2.55 • **Microfotografía electrónica de centríolos padre e hijo en un fibroblasto.** Obsérvese que el centríolo cortado a través de cada uno de los pares muestra la configuración típica de tripletes de microtúbulos. El centríolo de abajo, a la derecha, se seccionó longitudinalmente por su centro, mientras que el de arriba, a la izquierda, se seccionó también a lo largo de su eje mayor, pero de forma tangencial. 90.000 ×. (Gentileza de los doctores Manley McGill, D.P. Highfield, T.M. Monahan y Bill R. Brinkley.)

La dinámica centrosómica, como la duplicación o la formación de los cuerpos basales para la ciliogénesis, está sincronizada con la progresión del ciclo celular. Los cilios se arman durante la fase G_1; son muy abundantes en G_0 y se desarman antes de que la célula entre en la fase M del ciclo celular. Estos acontecimientos se ilustran en la Figura 2.57, la cual muestra una asociación entre la duplicación centrosómica, la formación de cilios primarios y la progresión del ciclo celular.

Dado que cada célula hija sólo recibe un par de centríolos en la división celular, las células hijas deben duplicar los centríolos existentes antes de dividirse. En la mayor parte de las células somáticas, la duplicación de los centríolos comienza cerca de la transición entre las fases G_1 y S del ciclo celular. Este acontecimiento tiene una asociación estrecha con la activación del **complejo ciclina E-Cdk2** durante la fase S del ciclo celular (véase la Fig. 3.11). Este

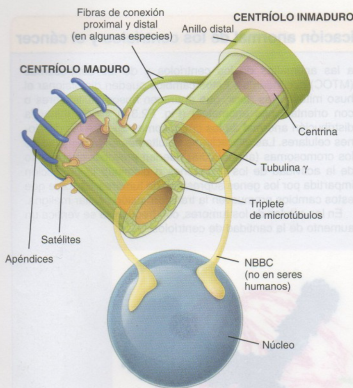


FIGURA 2.56 • **Esquema de la estructura de los centríolos.** En las células que no se están dividiendo, los centríolos se distribuyen en pares en los cuales cada integrante del par forma un ángulo recto con el otro. Además, uno de los centríolos es más maduro (generado por lo menos dos ciclos celulares antes) que el otro centríolo, que fue generado en el ciclo celular previo. El centríolo maduro se caracteriza por sus satélites y sus apéndices. Los centríolos se ubican muy cerca del núcleo. Los componentes estructurales básicos de cada centríolo son tripletes de microtúbulos que forman la estructura cilíndrica típica con una luz central. La parte proximal de la luz está revestida de tubulina γ, que provee la plantilla para la nucleación y la organización de los tripletes microtubulares. La parte distal de cada luz contiene la proteína centrina. En algunas especies, dos puentes proteicos, las fibras de conexión proximal y distal, conectan cada centríolo de un par. En algunas especies, pero no en los seres humanos, el extremo proximal de cada centríolo está adherido a la envoltura nuclear por una proteína contráctil conocida como "conector núcleo-cuerpo basal" (*NBBC*).

complejo fosforila directamente la proteína tutora nuclear **nucleofosmina/B23**, que tiene a su cargo el inicio de la duplicación de los centríolos.

En la mayor parte de las células, la duplicación se inicia con la separación de un par de centríolos y continúa con la aparición de una masa pequeña de material fibrilar y granular en la región lateral del extremo proximal de cada centríolo original. A causa de que cada par existente de centríolos sirve con núcleo para la formación de un orgánulo nuevo, este proceso de duplicación de los centríolos se conoce como **mecanismo centriolar** (véase la Fig. 2.53).

Los **gránulos fibrosos** confluyen en densas estructuras esferoidales denominadas **deuterosomas**, y dan origen al **procentríolo** (o brote) que gradualmente aumenta de tamaño para formar un apéndice perpendicular con respecto al progenitor (véase la Fig. 2.53). Conforme la masa de gránulos fibrosos crece, en ella se desarrollan microtúbulos (en general, durante las fases S y G_2 del ciclo celular), que primero aparecen con la forma de un anillo de 9 túbulos simples, luego, como dobletes y, por último, como tripletes. A medida que los procentríolos maduran durante las fases S y G_2 del ciclo celular, cada par progenitor-hijo migra alrededor del núcleo. Antes de que se inicie la mitosis, los centríolos junto con el material pericentriolar amorfo que los rodea se ubican en lados opuestos del núcleo y producen microtúbulos astrales. Al hacer esto, definen los polos entre los cuales se desarrolla el huso mitótico bipolar.

La diferencia importante entre la duplicación de los centríolos durante la mitosis y durante la ciliogénesis reside en el hecho de que durante la mitosis un solo centríolo hijo brota de la región lateral del orgánulo progenitor, mientras que, durante la ciliogénesis alrededor del centríolo progenitor, pueden desarrollarse hasta 10 centríolos.

Cuerpos basales

El desarrollo de los cilios en la superficie celular requiere la presencia de cuerpos basales, estructuras derivadas de centríolos.

Cada cilio necesita un **cuerpo basal** o **cinetosoma**. La formación de los centríolos, que ocurre durante el proceso de **ciliogénesis**, es la responsable de la producción de los cuerpos basales. Los centríolos recién formados migran hacia la superficie apical de la célula y sirven como centros organizadores para el armado de los microtúbulos del cilio.

La estructura central (axonema) de un cilio está compuesta de un conjunto microtubular complejo que tiene dos microtúbulos centrales rodeados por nueve dobletes microtubulares (configuración 9 + 2). La función organizadora del cuerpo basal es diferente de la del MTOC. Los dobletes de microtúbulos del axonema son continuos con los microtúbulos A y B del cuerpo basal, desde los cuales se desarrollan mediante la adición de dímeros de tubulina α y tubulina β en el extremo plus de crecimiento.

En el Capítulo 5 (Tejido epitelial), se ofrece una descripción detallada de la estructura de los cilios y de los cuerpos basales, y del proceso de ciliogénesis.

■ INCLUSIONES

Las inclusiones contienen productos de la actividad metabólica de la célula y consisten principalmente en gránulos de pigmento, gotitas de lípidos y glucógeno.

Las **inclusiones** son estructuras citoplasmáticas o nucleares con propiedades tintoriales características, que se forman a partir de los productos metabólicos de la célula. Se consideran componentes celulares no móviles y no vivos. Algunas de ellas, como los gránulos de pigmento, están rodeadas por una membrana plasmática; otras (p. ej., las gotitas de lípidos y el glucógeno) no lo están y se encuentran en la matriz citoplasmática o nuclear.

- La **lipofuscina** es un pigmento pardo dorado, y es visible en los preparados de rutina teñidos con H-E. Se ve con facilidad en las células que no se dividen, como las neuronas y las células musculares esqueléticas y cardíacas. La lipofuscina se acumula con el pasar de los años en la mayor parte de las células eucarióticas como consecuencia del envejecimiento celular; por ende, con frecuencia recibe el nombre de "**pigmento de desgaste**". Esta inclusión es un conglomerado de lípidos oxidados, fosfolípidos, metales y moléculas orgánicas que se acumulan dentro de las células como resultado de la degradación oxidativa mitocondrial y la digestión lisosómica.

• RECUADRO 2.3 Correlación clínica: duplicación anormal de los centríolos y el cáncer

Uno de los componentes decisivos de la división celular normal es la redistribución precisa de los cromosomas y de los orgánulos citoplasmáticos durante la mitosis. Después de la duplicación del DNA cromosómico en la fase S del ciclo celular, los centríolos sufren una sola ronda de duplicación que está coordinada de forma estrecha con la progresión del ciclo celular. Durante la mitosis, los centríolos tienen a su cargo la formación del huso mitótico bipolar, que es indispensable para distribución equilibrada de los cromosomas entre las células hijas.

Las alteraciones de los mecanismos que regulan la duplicación de los centríolos pueden conducir a la multiplicación y a las anomalías de los centríolos y de los centrosomas (MTOC) circundantes. Estos cambios pueden distorsionar el huso mitótico (es decir, que aparecen husos multipolares o con orientaciones anómalas) (Fig. F2.3.1) y determinar la distribución anormal de los cromosomas durante las divisiones celulares. Las alteraciones resultantes en la cantidad de los cromosomas (aneuploidía) pueden provocar el aumento de la actividad de los oncogenes o disminuir la protección impartida por los genes supresores de tumores. Se sabe que estos cambios promueven la transformación celular maligna.

En las células de los tumores, con frecuencia se verifica un aumento de la cantidad de centríolos.

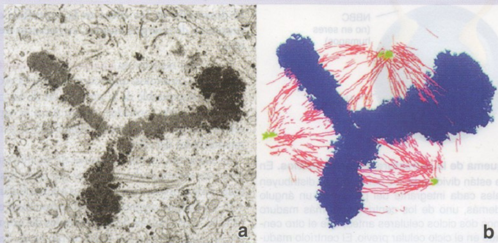


FIGURA F2.3.1 **Huso mitótico multipolar en una célula de un tumor. a.** En esta microfotografía electrónica de una célula de un tumor mamario invasor se ve un huso mitótico tripolar simétrico anormal en la metafase de la división celular. 16.000 ×. **b.** Este dibujo, consistente en trazados en color de los microtúbulos (*rojo*), los polos del huso mitótico (*verde*) y los cromosomas en metafase (*azul*) (obtenidos de seis cortes seriados no contiguos de una célula neoplásica en división), muestra con más claridad la organización de este huso mitótico anormal. El análisis detallado y la reconstrucción tridimensional del huso permitieron comprobar que cada polo fusal tenía por lo menos dos centríolos y que un polo del huso estaba compuesto por dos focos de microtúbulos distintos pero contiguos. (De Lingle WL, Salisbury JL. Altered centrosome structure is associated with abnormal mitoses in human breast tumors. Am J Path 1999;155:1941-1951. Reproducido con autorización.)

Las células fagocíticas, como los macrófagos, también pueden contener lipofuscina, que se acumula por la digestión de bacterias, partículas extrañas, detritos celulares y sus propios orgánulos.

Experimentos recientes señalan que la acumulación de lipofuscina sería un indicador preciso de estrés celular.

- La **hemosiderina** es un **complejo de hierro depositado** que está en el citoplasma de muchas células. Lo más probable es que esté formado por los residuos no digeribles de la hemoglobina y su presencia está relacionada con la fagocitosis de los eritrocitos. **La hemosiderina se detecta con mucha facilidad en el bazo, donde se fagocitan los eritrocitos envejecidos, pero también aparece en los macrófagos alveolares del tejido pulmonar, en especial después de una infección pulmonar acompañada de una hemorragia leve en los alvéolos.** Con el microscopio óptico se ve como gránulos pardos oscuros, indistinguibles de los de lipofuscina. Los gránulos de hemosiderina pueden teñirse diferencialmente mediante el uso de técnicas histoquímicas para la detección de hierro.
- El **glucógeno** es un polisacárido muy ramificado utilizado como forma de almacenamiento de la glucosa. No se tiñe con las técnicas de preparación histológica de rutina para la microscopia óptica porque suele desaparecer durante el procedimiento. Pero puede verse con el microscopio óptico después de aplicar procedimientos de fijación y de coloración especiales (como la tinción con azul de toluidina o el método de PAS). Los hepatocitos y las células musculares estriadas, que en general contienen una gran cantidad de glucógeno, pueden exhibir regiones de aspecto vacío en donde antes estaba el hidrato de carbono. En la microscopia electrónica, el glucógeno aparece como gránulos de 25 a 30 nm de diámetro o como aglomeraciones de estos gránulos que a menudo ocupan grandes porciones del citoplasma (Fig. 2.58).
- Las **inclusiones lipídicas** (**gotitas de lípidos**) suelen ser inclusiones de sustancias nutritivas que proveen energía para el metabolismo celular. Las gotitas de lípidos pueden aparecer en una célula por un período de tiempo muy breve (p. ej., en las células absortivas intestinales) o pueden permanecer por un período prolongado (p. ej., en los adipocitos). En los adipocitos, con fre-

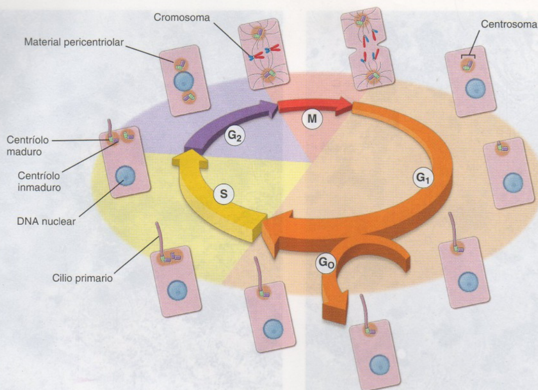


FIGURA 2.57 • Asociación de la duplicación centrosómica y de la formación del cilio primario con el ciclo celular. Después de que una célula sale de la mitosis, posee un solo centrosoma (MTOC) rodeado por material amorfo pericentriolar. La formación del cilio primario ocurre durante la fase G_1, en la cual el centrosoma migra hacia la membrana celular e inicia el proceso de ciliogénesis. Las proteínas estructurales y de transporte necesarias se adquieren y se activan para erigir el axonema del cilio primario (9 + 0) directamente en el extremo del centríolo maduro. Durante el final de la fase G_1, al igual que en la fase G_0, el cilio primario funciona como una antena receptora externa que detecta e interpreta señales del medio extracelular. La duplicación de los centríolos comienza cerca de la transición entre las fases G_1 y S del ciclo celular y los dos centríolos son visibles en la fase S. Durante el final de la fase G_2, los centríolos alcanzan su madurez total, mientras que el cilio primario se desarma. Esto permite que los centríolos se alejen de la membrana celular y participen en la formación del huso mitótico. Una vez que ha finalizado la división celular, los centríolos pueden proceder al rearmado ciliar en la fase G_1. (Basado en Santos N, Reiter JF. *Building it up and taking it down: the regulation of vertebrate ciliogenesis.* Dev Dyn 2008;237:1972-1981.)

cuencia ocupan la mayor parte del volumen citoplasmático y comprimen el citoplasma con sus orgánulos contra la periferia celular, de modo que sólo queda un fino reborde citoplasmático alrededor de la inclusión enorme. Las gotitas de lípidos suelen ser extraídas por los solventes orgánicos utilizados para preparar los tejidos para la microscopia tanto óptica como electrónica. Lo que se considera una "gotita de lípidos" en la microscopia óptica es en realidad un hueco en el citoplasma que ha quedado donde antes estaba el lípido extraído. **En las personas con defectos genéticos de las enzimas que participan en el metabolismo de los lípidos, las gotitas de lípidos pueden acumularse en sitios no habituales o en cantidades anormales. Estos trastornos se clasifican en enfermedades por almacenamiento de lípidos o tesaurismosis lipídicas.**

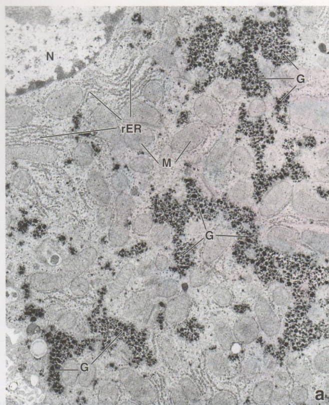
- Las **inclusiones cristalinas** contenidas en ciertas células se identifican con el microscopio óptico. En los seres humanos, estas inclusiones se encuentran en las células sustentaculares (de Sertoli) e intersticiales (de Leydig) del testículo. Con el MET, se han hallado inclusiones cristalinas en muchos tipos celulares y en casi todas partes de la célula, incluido el núcleo y la mayoría de los orgánulos citoplasmáticos. Aunque algunas de estas inclusiones contienen proteínas de virus, material de almacenamiento o metabolitos celulares, la importancia de otras no se ha dilucidado.

MATRIZ CITOPLASMÁTICA

La matriz citoplasmática es un gel acuoso concentrado que está compuesto por moléculas de formas y tamaños diferentes.

La **matriz citoplasmática** (sustancia fundamental o **citosol**) exhibe muy poca estructura específica con la microscopia óptica o con la microscopia electrónica de transmisión (MET) convencional, y se ha descrito tradicionalmente como una solución acuosa, concentrada con moléculas de diferentes tamaños y formas (p. ej., electrolitos, metabolitos, RNA y proteínas sintetizadas). En la mayor parte de las células, es el compartimiento individual más grande. La matriz citoplasmática es el sitio donde ocurren los procesos fisiológicos que son fundamentales para la vida de la célula (síntesis de proteínas, degradación de sustancias nutritivas).

Estudios con microscopia electrónica de alto voltaje (MEAV) de cortes de entre 0,25 y 0,5 μm han permitido comprobar la existencia de una red estructural tridimensional compleja compuesta por delgadas **hebras microtrabeculares** y **vinculadores cruzados**. Esta red provee un sustrato estructural sobre el cual ocurren las reacciones citoplasmáticas, como aquellas en las que participan los ribosomas libres, y el transporte citoplasmático y el movimiento regulado y dirigido de los orgánulos.



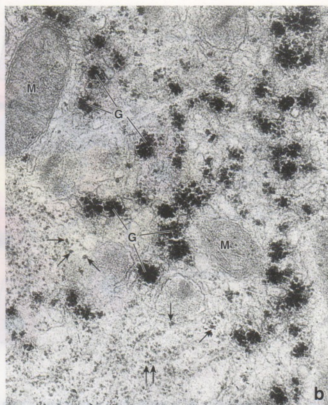


FIGURA 2.58 • **Microfotografías electrónicas de una célula hepática con inclusiones de glucógeno. a.** Microfotografía electrónica de poco aumento en la que se ve parte de un hepatocito y parte de su núcleo (*N, arriba a la izquierda*). El glucógeno (*G*) aparece como masas electrodensas irregulares. También se ven cisternas del retículo endoplasmático rugoso (*rER*) y mitocondrias (*M*). 10.000 ×. **b.** Esta microfotografía electrónica con más aumento permite ver el glucógeno (*G*) en la forma de aglomeraciones de partículas pequeñas. Incluso las aglomeraciones más pequeñas (*flechas*) parece que están compuestas por varias partículas de glucógeno de un tamaño menor. La densidad del glucógeno es considerablemente mayor que la de los ribosomas (*abajo, a la izquierda*). 52.000 ×.

El núcleo celular

GENERALIDADES DEL NÚCLEO

El núcleo es un compartimiento que está limitado por membrana y que en las células eucarióticas contiene el genoma (la información genética).

El **núcleo celular** contiene la información genética, junto con la maquinaria para la duplicación del DNA y para la transcripción y el procesamiento del RNA. El núcleo de una célula que no está dividiéndose, también llamada **célula en interfase**, tiene los componentes que siguen:

- La **cromatina** es el material nuclear organizado en eucromatina y heterocromatina. Contiene DNA asociado con una masa más o menos igual de proteínas nucleares diversas (p. ej., las histonas) que son necesarias para la función del DNA.
- El **nucléolo** es una región pequeña dentro del núcleo y contiene DNA en la forma de genes de RNA ribosómico (rRNA) activos desde el punto de vista transcripcional, RNA y proteínas. El nucléolo es el sitio donde ocurre la síntesis del rRNA y contiene proteínas reguladoras del ciclo celular.
- La **envoltura nuclear** es el sistema de membranas que rodea el núcleo de la célula. Se compone de una membrana interna y otra externa que están separadas por un espacio (cisterna perinuclear) y perforadas por los poros nucleares. La membrana externa de la envoltura nuclear es continua con la del retículo endoplasmático rugoso (RER) y, con frecuencia, tiene ribosomas adosados.
- El **nucleoplasma** es todo el contenido nuclear que no es cromatina ni nucléolo.

Un examen microscópico simple del núcleo provee mucha información acerca del buen funcionamiento de la célula. La evaluación del tamaño, la forma y la estructura del núcleo tiene un papel importante en el diagnóstico de los tumores. Por ejemplo, las células agónicas sufren alteraciones nucleares visibles, las cuales comprenden:

- **cariólisis o desaparición nuclear debido a la disolución completa del DNA por el aumento de la actividad de la DNAsa,**
- **picnosis o condensación de la cromatina, que conduce a la retracción nuclear (los núcleos aparecen como masas basófilas densas) y**
- **cariorrexis o fragmentación nuclear (estas alteraciones suelen estar precedidas por picnosis).**

COMPONENTES DEL NÚCLEO

Cromatina

La cromatina, un complejo de DNA y de proteínas, es la responsable de la basofilia característica del núcleo.

Cada célula eucariótica contiene unos 6.000 millones de bits de información codificados en la estructura del DNA, el cual posee una longitud total de alrededor de 1,8 m. La longitud de la molécula de DNA es unas 100.000 veces mayor que el diámetro

del núcleo. Por consiguiente, el DNA tiene que estar muy plegado y compactado en el núcleo celular. Esto se logra mediante la formación de un complejo nucleoproteico singular llamado **cromatina**. El complejo de la cromatina consiste en DNA y proteínas estructurales. El plegamiento adicional de la cromatina, como el que ocurre durante la mitosis, produce las estructuras denominadas **cromosomas**. Toda célula humana normal, excepto los gametos, contiene 46 cromosomas. Entre las proteínas de la cromatina, hay cinco proteínas básicas llamadas **histonas** y otras **proteínas no histonas**. Una característica singular de la compactación cromatínica es que permite que la maquinaria de transcripción tenga acceso a aquellas regiones de los cromosomas que son necesarias para la expresión de los genes.

En 2003 se completó con éxito la secuenciación del genoma humano.

El **genoma humano** comprende toda la longitud del DNA humano que contiene la información genética incorporada en los 46 cromosomas. La secuenciación del genoma humano tardó unos 13 años y fue completada con buen éxito en 2003 por el Proyecto Genoma Humano. El genoma humano contiene una secuencia de nucleótidos, consenso de 2.850 millones de pares de bases que se encuentran organizados en unos 23.000 genes codificadores de proteínas. Durante muchos años se creyó que un genoma solía tener dos copias de cada gen. Sin embargo, descubrimientos recientes indican que la cantidad de copias de grandes segmentos del DNA puede variar. Estas **variaciones en el número de copias** (**CNV**, por *copy number variations*) están ampliamente difundidas en el genoma humano y lo más probable es que conduzcan a desequilibrios genéticos. Por ejemplo, los genes que se creía que siempre aparecían en dos copias por genoma a veces poseen una sola copia, tres copias o más.

La definición antigua, que describía el **gen** como un segmento de DNA que participaba en la producción de una cadena polipeptídica, se ha actualizado recientemente para ahora afirmar que un gen consiste en la unión de secuencias genómicas que codifican un conjunto coherente de productos funcionales con superposición potencial.

En general, en el núcleo se encuentran dos formas de cromatina: una forma condensada, que recibe el nombre de *heterocromatina*, y una forma laxa llamada *eucromatina*.

En la mayoría de las células, la cromatina no tiene un aspecto homogéneo; por el contrario, cúmulos de cromatina muy teñida están incluidos en un fondo general de tinción más leve. El material con tinción más intensa es la cromatina muy condensada que recibe el nombre de **heterocromatina**, mientras que el material poco teñido es una forma dispersa llamada **eucromatina** (en la cual está la mayoría de los genes transcritos). La basofilia característica de la cromatina (p. 6) es consecuencia de los grupos fosfato del DNA.

La heterocromatina se distribuye en tres ubicaciones (Fig. 3.1):

- La **cromatina marginal** está ubicada en el perímetro del núcleo (la estructura que antes los microscopistas ópticos llamaban "membrana nuclear" en realidad es, en su mayor parte, "cromatina marginal").
- Los **cariosomas** son corpúsculos bien definidos, de forma y tamaño irregulares, y que están distribuidos por todo el núcleo.
- La **cromatina asociada con el nucléolo** es la cromatina que se encuentra en relación con el nucléolo.

La heterocromatina se tiñe con la hematoxilina y con colorantes básicos; también se ve bien con la técnica de Feulgen (una reacción histoquímica específica para la desoxirribosa en el DNA, p. 6) y con colorantes vitales fluorescentes como los de Hoechst y el yoduro de propidio. La heterocromatina es la que permite la tinción conspicua del núcleo en los cortes teñidos con hematoxilina y eosina (H-E).

La eucromatina no es obvia en la microscopia óptica. Está en el nucleoplasma en las regiones "claras" o transparentes que hay entre la heterocromatina y alrededor de ella. En las microfotografías electrónicas de rutina, no se ve una demarcación neta entre la eucromatina y la heterocromatina: ambas tienen un aspecto granular o filamentoso, pero la eucromatina está menos compactada.

La eucromatina indica "cromatina activa", es decir, la cromatina que está extendida de modo que la información genética en el DNA pueda leerse y transcribirse. Es prominente en las células metabólicamente activas, como en las neuronas y en los hepatocitos. La heterocromatina predomina en las células metabólicamente inactivas, como en los linfocitos pequeños circulantes y en los espermatozoides, o en las células que sintetizan un producto principal, como los plasmocitos.

Las unidades estructurales cromatínicas más pequeñas son complejos macromoleculares de DNA e histonas llamados *nucleosomas*.

Los **nucleosomas** se encuentran tanto en la eucromatina como en la heterocromatina y en los cromosomas. Estas partículas de 10 nm de diámetro representan el primer nivel de plegamiento cromatínico y se forman por el enrollamiento de la molécula de DNA alrededor de un centro proteico. Este paso acorta unas siete veces la molécula del DNA en relación con la molécula de DNA desplegada. El centro del nucleosoma consiste en ocho **moléculas de histonas** y se lo conoce como **octámero histónico**. La molécula de DNA describe dos vueltas (unos 146 pares de nucleótidos) alrededor de este octámero histónico central. Entre cada partícula, el DNA se extiende como un filamento de 2 nm que une los nucleosomas contiguos. Cuando la cromatina se extrae del núcleo, la subestructura nucleosómica de la cromatina es visible con la microscopia electrónica de transmisión (MET), la cual es descrita con frecuencia como las "**cuentas de un collar**" (Fig. 3.2a).

En el paso siguiente, una cadena larga de nucleosomas se enrolla para formar una **fibrilla cromatínica de 30 nm**. Seis nucleosomas completan una vuelta o espira del solenoide de la fibrilla cromatínina, que es unas 40 veces más corta que el DNA no plegado. Segmentos largos de fibrillas cromatínicas de 30 nm se organizan adicionalmente en **regiones de bucles** o **asas** (de 15.000 a 100.000 pares de nucleótidos), que están fijadas a la **armazón cromosómica** o **matriz nuclear** compuesta por proteínas no histonas. En la heterocromatina, las unidades de fibrillas cromatínicas están muy juntas y se pliegan unas sobre otras; en la eucromatina, en cambio, las fibrillas tienen una disposición menos compacta.

En las células en división, la cromatina está condensada y organizada en cuerpos bien definidos llamados *cromosomas*.

Durante la división mitótica las **fibras cromatínicas** formadas por las regiones de bucles unidas a una armazón proteica flexible sufren condensación para generar los **cromosomas** (gr. *khróoma*, color + *sóoma*, cuerpo; o sea, cuerpos coloreados). Cada cromosoma se compone de dos **cromátides** que están unidas en un punto llamado **centrómero** (Fig. 3.2b). La índole doble del cromosoma



FIGURA 3.1 • Microfotografías electrónicas de núcleos de dos tipos celulares diferentes. En la foto grande aparece el núcleo de una neurona. En el plano de corte están incluidos dos nucléolos. El núcleo de esta célula muy activa está compuesto, con excepción de los nucléolos, casi exclusivamente por cromatina extendida o eucromatina. 10.000 ×. **Ángulo inferior derecho.** Este núcleo más pequeño pertenece a un linfocito circulante (en la foto se ve toda la célula). La célula es relativamente inactiva y por ello tiene un citoplasma escaso y muy pocos orgánulos citoplasmáticos. La cromatina nuclear en su mayor parte está condensada (heterocromatina). Las regiones más claras corresponden a la eucromatina. 13.000 ×.

se produce en la fase sintética (S) previa del ciclo celular (véase la p. 87), durante la cual el DNA se duplica como preparación para la división mitótica siguiente.

La región ubicada en cada extremo del cromosoma se llama **telómero**. Los telómeros se acortan con cada división celular. Estudios recientes dan indicios de que la longitud del telómero es un indicador importante de la longevidad de la célula. Para sobrevivir por tiempo indefinido (o sea, para "inmortalizarse"), las células deben activar un mecanismo que mantenga la longitud de los telómeros. **Por ejemplo, en las células que se han transformado en malignas (células del cáncer), hay una enzima llamada telomerasa que añade secuencias repetidas de nucleótidos en los extremos teloméricos. Se ha comprobado hace poco que la expresión de esta enzima prolonga la vida de las células.**

Con la excepción de los gametos maduros, del óvulo y del espermatozoide, las células humanas contienen 46 cromosomas organizados en 23 **pares de homólogos** (cada cromosoma del par tiene la misma forma y el mismo tamaño). Veintidós pares poseen cro-

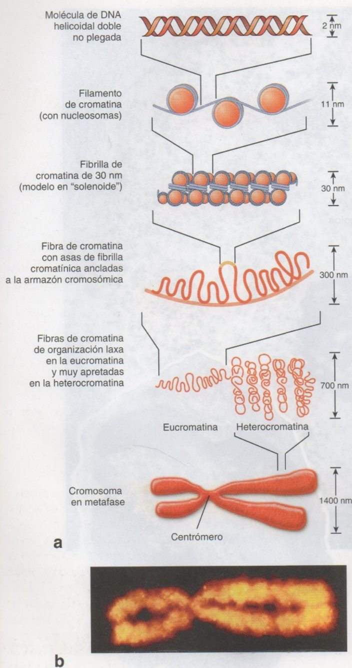


FIGURA 3.2 • Condensación de la cromatina para formar la estructura cromosómica. a. Este diagrama ilustra los pasos secuenciales en la condensación de la cromatina nuclear, con principio en la hélice doble del DNA y final en la forma muy condensada que está en los cromosomas. **b.** Estructura del cromosoma 2 humano en metafase, visto con el microscopio de fuerza atómica. 20.000 ×. (Gentileza del doctor Tatsuo Ushiki.)

mosomas idénticos (cada cromosoma del par contiene la misma porción del genoma) que se llaman **autosomas**. El vigésimo tercer par está formado por los **cromosomas sexuales**, designados X e Y. Las mujeres tienen dos cromosomas X, mientras que los varones tienen un cromosoma X y un cromosoma Y. La cantidad total de los cromosomas, 46, está en la mayoría de las células somáticas del organismo y se denomina cantidad **diploide (2n)**. Para simplificar la descripción de los cambios en la cantidad de los cromosomas y del DNA durante la mitosis y la meiosis, utilizaremos la letra "**n**" minúscula para referirnos a la cantidad de los cromosomas; y la letra "**d**" minúscula para referirnos a la cantidad del DNA. Los cromosomas diploides poseen la cantidad **2d** de DNA justo después de la división celular, pero poseen el doble de esa cantidad, o sea **4d**, después de la fase S (véase la p. 89).

Como consecuencia de la **meiosis**, los óvulos y los espermatozoides contienen sólo 23 cromosomas, la cantidad haploide **(1n)**, al igual que la cantidad haploide de DNA **(1d)**. La cantidad cromosómica somática **(2n)** y la cantidad diploide de DNA **(2d)** se restablecen en la **fecundación** por la fusión del núcleo del espermatozoide con el núcleo del óvulo.

En un cariotipo, los pares de cromosomas están clasificados de acuerdo con su tamaño, con su forma y con el color fluorescente emitido.

Una preparación de cromosomas derivados de células en división rotas mecánicamente (que luego se fijan, se colocan en un portaobjetos y a continuación se tiñen) recibe el nombre de **extendido metafásico**. Antes, los cromosomas se sometían a una tinción de rutina con el colorante de Giemsa pero, con la aparición reciente de las técnicas de hibridación in situ, para ver un extendido metafásico ahora es más frecuente el uso del procedimiento de la hibridación in situ con fluorescencia (FISH). Estos extendidos se examinan con el microscopio de fluorescencia y luego se usa una cámara controlada por ordenador para capturar las imágenes de los pares cromosómicos. Los programas de procesamiento de imágenes clasifican los pares de cromosomas de acuerdo con su morfología para crear un **cariotipo** (véase la Fig. F3.1.1a). **En la actualidad sondas moleculares variadas que están disponibles en el comercio se usan en las pruebas citogenéticas para diagnosticar los trastornos causados por anomalías cromosómicas, como las no disyunciones, las transposiciones (véase la Fig. F3.1.1a), las deleciones (véase la Fig. F3.1.1b) y las duplicaciones de sitios génicos específicos. Los cariotipos también se utilizan para la determinación del sexo fetal y para el diagnóstico prenatal de ciertas enfermedades genéticas (véase la Fig. 1.7).**

El corpúsculo de Barr puede usarse para identificar el sexo de un feto.

Algunos cromosomas están reprimidos en el núcleo en interfase y existen sólo en la forma heterocromática muy condensada. Uno de los **cromosomas X** de la mujer es un ejemplo de estos cromosomas y puede utilizarse para identificar el sexo de un feto. Este cromosoma fue descubierto en 1949 por Barr y Bartram en neuronas de gatas, donde aparece como un corpúsculo redondeado bien teñido, hoy llamado **corpúsculo de Barr**, junto al nucléolo.

Aunque el corpúsculo de Barr se encontró originalmente en cortes de tejido, más tarde se comprobó que cualquier cantidad más o menos grande de células preparadas en un extendido (p. ej., células raspadas de la mucosa oral a la altura de las mejillas o neutrófilos de un extendido de sangre) servía para buscar estos corpúsculos. En las células de la membrana mucosa oral, el corpúsculo de Barr se ubica junto a la envoltura nuclear. En los neutrófilos, este corpúsculo forma un apéndice con la forma de un palillo de tambor en uno de los lóbulos nucleares (Fig. 3.3). Tanto en los cortes como en los extendidos, hay que examinar muchas células para encontrar aquellas cuya orientación es la adecuada para que se vea el corpúsculo de Barr.

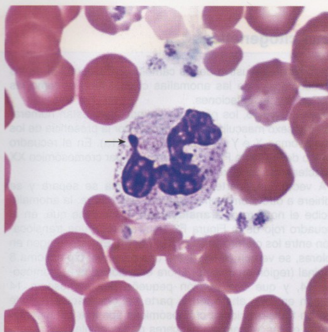


FIGURA 3.3 • **Microfotografía de un neutrófilo en un extendido de sangre de una mujer.** El segundo cromosoma X femenino se condensa en el núcleo en interfase y puede verse en el neutrófilo como un apéndice dilatado (con aspecto de "palillo de tambor") que sobresale desde un lóbulo nuclear (*flecha*). 250 ×.

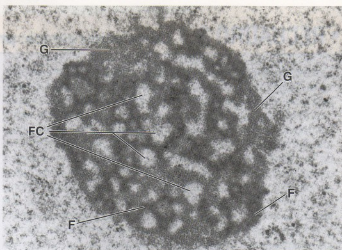


FIGURA 3.4 • **Microfotografía electrónica del nucléolo.** En este nucléolo de una neurona, se ven los centros fibrilares (*FC*) rodeados por los materiales fibrilar (*F*) y granular (*G*). Esta malla, formada por ambos materiales, recibe el nombre de *nucleolonema*. En los intersticios del nucleolonema hay DNA con genes codificadores de rRNA, rRNA y proteínas específicas. 15.000 ×.

Nucléolo

El nucléolo es el sitio donde se sintetiza el RNA ribosómico (rRNA) y se produce el armado inicial de los ribosomas.

El **nucléolo** es una estructura intranuclear no membranosa que rodea genes de rRNA activos desde el punto de vista transcripcional. Es el sitio primario de producción y armado de los ribosomas. El nucléolo varía de tamaño, y está muy bien desarrollado, en particular, en las células activas durante la síntesis de proteínas. Algunas células poseen más de un nucléolo (Fig. 3.4).

El nucléolo tiene tres regiones de morfología bien definidas:

- **Centros fibrilares**, que contienen asas de DNA de cinco cromosomas diferentes (13, 14, 15, 21 y 22) con genes de rRNA, RNA polimerasa I y factores de transcripción.
- **Material fibrilar** (**pars fibrosa**), que contiene genes ribosómicos en proceso de transcripción activa y grandes cantidades de rRNA.
- **Material granular** (**pars granulosa**), que es el sitio del armado inicial de los ribosomas y contiene partículas prerribosómicas muy juntas.

La red está formada por los materiales granular y fibrilar y recibe el nombre de **nucleolonema**. El rRNA se halla tanto en el material granular como en el fibrilar, y está organizado, respectivamente, tanto en gránulos como en filamentos muy delgados y muy juntos. Los genes para las subunidades ribosómicas están ubicados en los intersticios de esta red y los transcribe la RNA polimerasa I.

Luego del procesamiento y de las modificaciones adicionales de los rRNA por los RNA nucleolares pequeños (snoRNA), las subunidades de rRNA se arman mediante el uso de proteínas ribosómicas importadas desde el citoplasma. Las subunidades ribosómicas armadas parcialmente (prerribosomas) se exportan desde el núcleo a través de los poros nucleares para completar su armado final en el citoplasma, donde se convierten en ribosomas maduros.

El nucléolo participa en la regulación del ciclo celular.

La **nucleostemina**, de descubrimiento reciente, es una proteína fijadora de p53 que se encuentra en el nucléolo, regula el ciclo celular y tiene un efecto sobre la diferenciación de las células (p. 88). Conforme avanza la diferenciación celular, la concentración de esta proteína disminuye. **La presencia de nucleostemina en las células malignas indica que podría desempeñar algún papel en su proliferación descontrolada (Recuadro 3.2). Además, el DNA, el RNA, y los retrovirus y sus proteínas víricas interaccionan con el nucléolo y causan una redistribución de los materiales fibrilar y granular durante el curso de la virosis. Estos virus pueden utilizar componentes del nucléolo como parte de su propio proceso de replicación. Los datos disponibles indican que los virus atacarían el nucléolo y a sus componentes para favorecer la transcripción y la traducción víricas y quizás alterar el ciclo celular con el fin de promover la replicación del virus.**

El nucléolo se tiñe intensamente con la hematoxilina y con colorantes básicos, y lo hace metacromáticamente con la tionina.

Que la basofilia y la metacromasia del nucléolo se deben a los grupos fosfato del RNA nucleolar se confirma mediante la digestión previa de las muestras con ribonucleasa (RNAsa), la cual anula la tinción. Como se mencionó antes, en el nucléolo hay DNA, pero su concentración está por debajo de la capacidad de detección de la reacción de Feulgen. Por consiguiente, al examinarlos con el microscopio óptico, los nucléolos aparecen Feulgen negativos, aunque con frecuencia están bordeados por un material Feulgen positivo, que corresponde a la cromatina asociada con el nucléolo.

• RECUADRO 3.1 Correlación clínica: pruebas citogenéticas

Las **pruebas citogenéticas** son un componente importante en el diagnóstico y en la evaluación de los trastornos genéticos, y se refieren al análisis de los cromosomas. Las anomalías cromosómicas ocurren en alrededor del 0,5% de todos los nacidos vivos y se detectan en cerca del 50% de los abortos del primer trimestre (abortos espontáneos) y en el 95% de las diversas células tumorales. El análisis cromosómico puede realizarse en la sangre periférica, en la médula ósea, en los tejidos (como los de la piel o las vellosidades coriónicas, procedentes de biopsias) y en las células obtenidas del líquido amniótico extraído por medio de una amniocentesis.

Los estudios cromosómicos empiezan con la extracción de los cromosomas enteros de los núcleos de las células en división. Luego, estos cromosomas se colocan sobre portaobjetos de vidrio, se hibridan con sondas fluorescentes especiales (técnica FISH) y se examinan bajo el microscopio. Una sonda de DNA fluorescente individual produce una señal microscópica brillante cuando se hibrida con una parte específica de un cromosoma particular.

Para obtener una imagen de todos los cromosomas, se utiliza una mezcla de sondas diferentes con el fin de producir colores distintos en cada cromosoma. Los cariotipos marcados por este método permiten que los citogenetistas realicen un análisis exhaustivo de los cambios en la cantidad de los cromosomas y de las anomalías cromosómicas, como las adiciones y las deleciones.

En el cariotipo, los pares de cromosomas están numerados y el sexo masculino está indicado por la presencia de los cromosomas X e Y (véase la Fig. F3.1.1a). En el recuadro blanco de la Figura F3.1.1a, aparece el par cromosómico XX característico del sexo femenino.

A veces, una parte de un cromosoma se separa y se adhiere a otro cromosoma. Cuando esto ocurre, la anomalía recibe el nombre de **translocación**. Obsérvese que, en el recuadro rojo de la Figura F3.1.1a, aparece una translocación entre los cromosomas 8 y 14 (t8;14). En esta imagen en colores, se ve con claridad que una parte del cromosoma 8 original (región en celeste) ahora está adherida al cromosoma 14, y que una porción pequeña del cromosoma 14 (región en rojo) ahora forma parte del cromosoma 8. Este tipo de translocaciones cromosómicas aparece en los linfomas y en las leucemias (cánceres de las células de la sangre), como la leucemia mieloide aguda (AML), el linfoma no Hodgkin (NHL) y el linfoma de Burkitt.

En la Figura F3.1.1b, un extendido metafásico obtenido de linfocitos en cultivo de un paciente del cual se sospechaba



FIGURA F3.1.1 • **Examen de los cromosomas. a.** Cariotipo de un varón normal, preparado mediante la técnica de hibridación in situ con fluorescencia (FISH). En el cariotipo, los pares de cromosomas somáticos están numerados, y los cromosomas sexuales del varón están indicados con las letras X e Y. El recuadro blanco bajo los cromosomas X e Y contiene el par cromosómico XX de una mujer normal. En el recuadro rojo, situado bajo los pares cromosómicos 20 y 21, se muestra una anomalía de los cromosomas 14 y 8. (Gentileza de Applied Imaging International Ltd, Newcastle upon Tyne, Reino Unido.)
b. Cromosomas extendidos en metafase de un paciente con síndrome de Prader-Willi/Angelman. En el recuadro amarillo, se muestra el par cromosómico 15 más grande. (Gentileza del doctor Robert B. Jenkins.)

RECUADRO 3.1 Correlación clínica: pruebas citogenéticas (Cont.)

que padecía un **síndrome de Prader-Willi/Angelman (PWS/AS)** se ha hibridado con varias sondas de DNA reactivas con el cromosoma 15 (en el recuadro amarillo, aparece el par cromosómico 15 amplificado).

La sonda verde (D15Z1) indica el centrómero del cromosoma 15. La sonda naranja (D15S10) contigua reacciona con la región PWS/AS del mismo cromosoma. La deleción de esta región está asociada con el PWS/AS. Obsérvese que un homólogo del par cromosómico 15 ha perdido esa región (no se ve señal naranja).

La tercera sonda (PML), roja, reconoce la región distal del brazo largo del cromosoma 15 y puede verse en los dos miembros del par de homólogos. Son característicos del PWS/AS el retraso mental, la hipotonía muscular, la estatura baja, el hipogonadismo y la diabetes resistente a la insulina.

Cuando la deleción se hereda de la madre, los pacientes adquieren el síndrome de Angelman; cuando la heredan del padre, los afectados sufren el síndrome de Prader-Willi. La coloración de contraste de esta preparación se realizó con DAPI, que reacciona con el DNA bicatenario y exhibe fluorescencia azul.

Envoltura nuclear

La envoltura nuclear, formada por dos membranas con un espacio cisternal perinuclear entre ellas, separa el nucleoplasma del citoplasma.

La **envoltura nuclear** provee una barrera permeable selectiva entre el compartimiento nuclear y el citoplasma, y encierra la cromatina. Está formada por dos membranas nucleares (externa e interna) con un **espacio cisternal perinuclear** entre ellas. El espacio claro de la cisterna perinuclear es continuo con el espacio cisternal del RER (Fig. 3.5). Las dos membranas de la envoltura están perforadas a intervalos por los **poros nucleares**, que median el transporte activo de proteínas, ribonucleoproteínas y RNA entre el núcleo y el citoplasma.

Las membranas de la envoltura nuclear difieren en cuanto a estructura y funciones:

- La **membrana nuclear externa** se parece mucho a la membrana del retículo endoplasmático y, en efecto, es continua con la membrana del RER (véase la Fig. 3.5). Con frecuencia hay polirribosomas adheridos a las proteínas de acoplamiento ribosómico presentes en el lado citoplasmático de la membrana nuclear externa.
- La **membrana nuclear interna** está sostenida por una malla rígida de proteínas de filamento intermedio unida a su superficie interna llamada **lámina (fibrosa) nuclear**. Además, esta membrana contiene receptores de láminas específicas y varios receptores de proteínas asociadas con las láminas que se unen a los cromosomas y que aseguran la fijación de la lámina nuclear.

La lámina nuclear está compuesta por proteínas de filamento intermedio y es contigua a la superficie interna de la membrana nuclear interna.

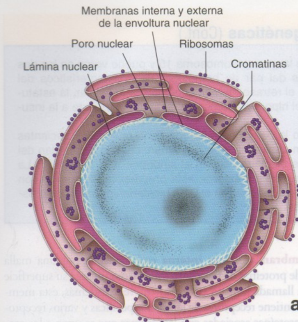
La **lámina nuclear**, una delgada capa reticular electrodensa de proteínas de filamento intermedio, está ubicada por debajo de la membrana nuclear interna. Además de su función de sostén o "nucleoesquelética", la lámina nuclear es indispensable en muchas actividades nucleares como la duplicación del DNA, la transcripción y la regulación génica. Si el componente membranoso de la envoltura nuclear se destruye por exposición a un detergente, la lámina fibrosa permanece y el núcleo conserva su forma.

Los componentes principales de la lámina, según se determinó por medio de aislamiento bioquímico, son las **láminas nucleares**, un tipo especializado de proteínas de filamento intermedio nucleares (véase la p. 63) y las **proteínas asociadas a las láminas**. La lámina nuclear está compuesta esencialmente por las proteínas lámina

• RECUADRO 3.2 Correlación clínica: regulación del ciclo celular y tratamiento del cáncer

La comprensión de los detalles de la **regulación del ciclo celular** ha tenido un gran impacto sobre la investigación del cáncer y ha contribuido al desarrollo de tratamientos nuevos. Por ejemplo, se ha comprobado que la inactivación de los genes supresores de tumores tiene un papel en el crecimiento y en la división de las células neoplásicas (células del cáncer). La célula utiliza las proteínas codificadas por estos genes en varios puntos de control del daño del DNA. Por ejemplo, las mutaciones en el **gen 1 de susceptibilidad al cáncer de mama (BRCA-1)** y el **gen 2 de susceptibilidad al cáncer de mama (BRCA-2)** se asocian con un aumento del riesgo de padecer cáncer mamario bilateral. Los productos proteicos de estos dos genes supresores de tumores, a saber, las proteínas BRCA-1 y BRCA-2, participan de forma directa en múltiples procesos celulares en respuesta a la lesión del DNA, incluidas la activación de puntos de control, la transcripción génica y la reparación de roturas de la hélice doble del DNA. Junto con la **proteína RAD-51**, que interviene en la recombinación homóloga y en la reparación del DNA, mantienen la estabilidad del genoma humano. Las proteínas BRCA defectuosas son incapaces de interaccionar con la RAD-51. Mediante la búsqueda de las mutaciones de estos genes en los pacientes examinados se puede lograr un diagnóstico mucho más precoz del cáncer.

En la actualidad también se sabe por qué en algunas personas las **mutaciones del gen p53** tornan sus tumores resistentes a la radioterapia. Los puntos de control del daño del DNA detectan la lesión del DNA causada por los procedimientos radioterapéuticos, lo que determina que las células del cáncer detengan su ciclo celular. Sin embargo, estas células no mueren porque falta p53 funcional, la cual es la encargada de desencadenar la apoptosis.



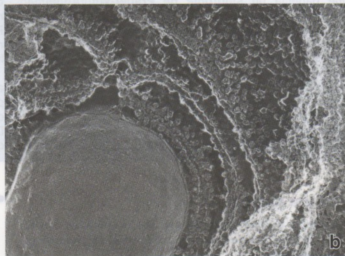


FIGURA 3.5 • Estructura de la envoltura nuclear y su relación con el RER. a. La pared nuclear consiste en una envoltura de membrana doble que rodea el contenido del núcleo. La membrana externa es continua con las membranas del RER; por ende, el espacio perinuclear se comunica con la luz del RER. La membrana interna es contigua a los filamentos intermedios nucleares que forman la lámina nuclear. **b.** En esta microfotografía electrónica de una muestra preparada con la técnica de congelación rápida y grabado profundo se ve el núcleo, el objeto esferoidal voluminoso, limitado por la envoltura nuclear. Obsérvese que la membrana externa posee ribosomas y es continua con el RER. 12.000 ×. (Gentileza del doctor John E. Heuser, Washington University School of Medicine.)

A y lámina C, que forman filamentos intermedios. Estos filamentos establecen enlaces cruzados para formar una red ortogonal (Fig. 3.6) que se adhiere a la membrana nuclear interna, principalmente a través de la proteína lámina B por medio de sus interacciones con los receptores de láminas. La familia de receptores de láminas comprende la **emerina** (34 kDa), que se une tanto a la lámina A como a la lámina C, la **nurima** (29 kDa), que se une a la lámina A, y un **receptor de lámina B (LBR)** de 58 kDa que, como su nombre lo indica, se une a la lámina B.

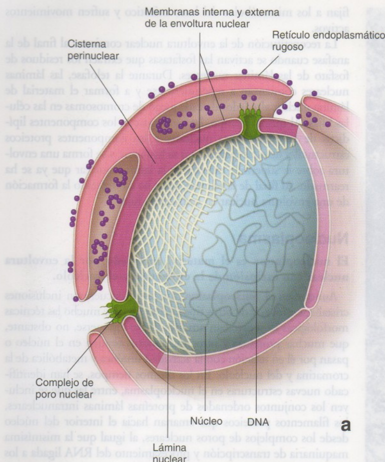
A diferencia de lo que ocurre con los filamentos intermedios citoplasmáticos, la lámina nuclear se desarma durante la mitosis y se rearma al finalizar este proceso. Parece que la lámina nuclear sirve como una armazón para la cromatina, las proteínas asociadas con la cromatina, los poros nucleares y las membranas de la envoltura nuclear. Además, participa en la organización nuclear, en la regulación del ciclo celular, en la diferenciación y en la expresión génica.

Las alteraciones de la arquitectura o en la función de la lámina nuclear están asociadas con ciertos trastornos genéticos (laminopatías) y con la apoptosis. Las mutaciones de la lámina A/C causan enfermedades histoespecíficas que afectan el músculo estriado, el tejido adiposo, los nervios periféricos o el desarrollo esquelético, y producen envejecimiento prematuro. En época reciente, dos formas de la distrofia muscular de Emery-Dreyfuss (EDMD) se han asociado con las mutaciones en las láminas o en los receptores de láminas. La forma recesiva ligada al cromosoma X de la EDMD es causada por mutaciones de la emerina, mientras que la forma autosómica dominante se debe a mutaciones de la lámina A/C. En general, la EDMD se caracteriza por un inicio temprano de contracturas en las regiones cercanas a los tendones principales, debilidad muscular de progresión muy lenta, atrofia muscular de los miembros superiores e inferiores y miocardiopatía (debilidad del músculo cardíaco).

La envoltura nuclear posee un conjunto de orificios llamados *poros nucleares*.

En muchos sitios las membranas apareadas de la envoltura nuclear se encuentran perforadas por "orificios" de 70 a 80 nm de diámetro. Estos orificios, o **poros nucleares**, están formados por la fusión de las membranas interna y externa de la envoltura nuclear. Con el MET común, se ve una estructura con forma de diafragma que cruza el orificio del poro (Fig. 3.7). Con frecuencia, en el centro del orificio aparece un cuerpo denso pequeño (Fig. 3.8). Dado que se cree que estas imágenes corresponden a ribosomas u otros complejos proteicos (transportadores) capturados durante su paso a través del poro en el momento de la fijación, para referirse a esta característica se utiliza comúnmente el término **tapón/transportador central**.

Con técnicas especiales, como la tinción negativa y la microscopia electrónica de transmisión de alto voltaje o, más recientemente, la tomografía crioelectrónica, el poro nuclear exhibe detalles estructurales más finos. Ocho subunidades proteicas de dominios múltiples dispuestas en una **armazón central** octogonal en la periferia de cada poro forman una estructura de tipo cilíndrico, conocida como **complejo de poro nuclear (NPC)**. El NPC, cuya masa total se calcula en 125 $\times 10^6$ Da, está compuesto por alrededor de 50 proteínas de complejo de poro nuclear diferentes que reciben la denominación colectiva de **nucleoporinas (proteínas Nup)**. Esta armazón central está insertada entre el **anillo citoplasmático** y el **anillo nuclear** o **nucleoplasmático** (Fig. 3.9). Desde del anillo citoplasmático, sobresalen hacia el citoplasma ocho **fibrillas proteicas** cortas que apuntan hacia el centro de la estructura. El complejo anular nucleoplasmático sirve como sitio de fijación para una **cesta nuclear** (o "jaula" nuclear, que parece una trampa para peces) formada por ocho filamentos delgados de 50 nm de longitud unidos en su extremo distal a un **anillo ter-**



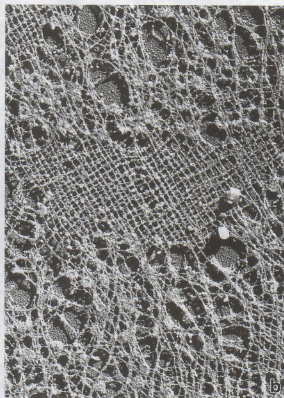


FIGURA 3.6 • **Estructura de la lámina nuclear. a.** Este dibujo esquemático ilustra la estructura de la lámina nuclear contigua a la membrana nuclear interna. La ventana abierta en la lámina nuclear deja ver el DNA dentro del núcleo. Obsérvese que la envoltura nuclear está perforada por los complejos de poros nucleares que permiten el transporte bidireccional selectivo de moléculas entre el núcleo y el citoplasma. **b.** Microfotografía electrónica de una parte de la lámina nuclear de un oocito de *Xenopus*, la cual está formada por proteínas de filamentos intermedios (láminas) que se organizan en una malla cuadriculada. 43.000 ×. (Adaptado de Aebi U., Cohn J., Buhle L. y Gerace L. *The nuclear lamina is a meshwork of intermediate-type filaments.* Nature 1986;323:560-564.)

minal ajustable, de 30 a 50 nm de diámetro (véase la Fig. 3.9). La armazón central cilíndrica circunda el **poro central** del NPC, que actúa como un canal con compuertas o un diafragma bien ajustado. Además, cada NPC contiene un canal acuoso o más para el transporte de moléculas pequeñas.

El NPC media el transporte nucleocitoplasmático bidireccional.

Experimentos diversos han permitido comprobar que el complejo de poro nuclear (NPC) regula el paso de proteínas entre el citoplasma y el núcleo. La importancia del NPC es obvia dado que, en el núcleo, no se realiza síntesis proteica. Las proteínas ribosómicas se arman parcialmente en subunidades ribosómicas en el nucléolo y se transportan hacia el citoplasma a través de los poros nucleares. En cambio, las proteínas nucleares, como las histonas y las láminas, se sintetizan en el citoplasma y se transportan a través de los poros nucleares hacia el núcleo.

El transporte a través del NPC depende principalmente del tamaño de las moléculas:

- Las **moléculas grandes** (como las proteínas de gran tamaño y los complejos macromoleculares) dependen para su paso a través de los poros de la presencia de una secuencia de señal adherida que se denomina **secuencia de localización nuclear (NLS)**. Las proteínas marcadas con NLS cuyo destino es el núcleo se unen entonces a un receptor citosólico soluble llamado **receptor de importación nuclear (importina)**, que las dirige desde el citoplasma hacia un NPC adecuado. Luego, se transportan de manera activa a través del poro por un **mecanismo dependiente de la energía del GTP**. La exportación de proteínas y de RNA desde el núcleo es semejante al mecanismo de importación hacia este orgánulo.
  Las proteínas que poseen la **secuencia de exportación nuclear (NES)** se unen en el núcleo a la **exportina** (una proteína que mueve moléculas desde el núcleo hacia el citoplasma) y a una molécula de GTP. Los complejos proteína-exportina-GTP atraviesan el NPC hacia el citoplasma, donde se hidroliza el GTP y se libera la proteína con la NES. El NPC transporta proteínas, todas las formas de RNA y las subunidades ribosómicas en su configuración plegada por completo.
- Los **iones y las moléculas hidrosolubles pequeñas** (de menos de 9 Da) pueden atravesar los **canales acuosos** del NPC por difusión simple. Este proceso es inespecífico y no necesita una secuencia de señal. El tamaño efectivo del poro es de unos 9 nm para las sustancias que se difunden, en lugar de los 70 a 80 nm del diámetro del complejo total. Sin embargo, incluso las prote-

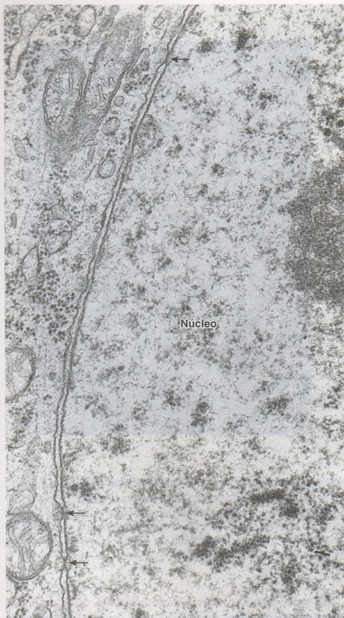


FIGURA 3.7 • Microfotografía electrónica de la envoltura nuclear. Obsérvense los complejos de poros nucleares (*flechas*) y las dos membranas que forman la envoltura nuclear. Las membranas externa e interna de la envoltura nuclear se continúan una con la otra en la periferia de cada poro. 30.000 ×.

ínas nucleares pequeñas que son capaces de sufrir una difusión simple se transportan de manera selectiva, según se cree, porque la velocidad es mayor que la de la difusión simple.

Durante la división celular, la envoltura nuclear se desarma para permitir la separación de los cromosomas; y luego se vuelve a armar al formarse las células hijas.

Al final de la profase de la división celular, se activan las enzimas (cinasas) que causan la fosforilación de las láminas nucleares y de otras proteínas asociadas con la lámina nuclear. Luego de su fosforilación, las proteínas se tornan solubles y la envoltura nuclear se desintegra. Entonces, el componente de lípidos de las membranas nucleares se disocia de las proteínas y queda retenido en las vesículas citoplasmáticas pequeñas. Los cromosomas duplicados luego se fijan a los microtúbulos del huso mitótico y sufren movimientos activos.

La reconstitución de la envoltura nuclear comienza al final de la anafase cuando se activan las fosfatasas que extraen los residuos de fosfato de las láminas nucleares. Durante la telofase, las láminas nucleares comienzan a repolimerizarse y a formar el material de lámina nuclear alrededor de cada juego de cromosomas en las células hijas. Al mismo tiempo, las vesículas con los componentes lipídicos de las membranas nucleares y los componentes proteicos estructurales de estas membranas se fusionan, y se forma una envoltura sobre la superficie externa de la lámina nuclear que ya se ha rearmado. Al final de la telofase, ya se ha completado la formación de una envoltura nuclear en cada célula hija.

Nucleoplasma

El nucleoplasma es el material encerrado por la envoltura nuclear con exclusión de la cromatina y el nucléolo.

Aunque en el **nucleoplasma** a veces se encuentran inclusiones cristalinas, víricas y de otros tipos, hasta no hace mucho las técnicas morfológicas lo mostraban amorfo. Debe suponerse, no obstante, que muchas proteínas y otros metabolitos residen en el núcleo o pasan por él en relación con la actividad sintética y metabólica de la cromatina y del nucléolo. En los últimos tiempos, se han identificado nuevas estructuras en el nucleoplasma, entre las que se incluyen los conjuntos ordenados de proteínas láminas intranucleares, los filamentos proteicos que emanan hacia el interior del núcleo desde los complejos de poros nucleares, al igual que la mismísima maquinaria de transcripción y procesamiento del RNA ligada a los genes activos.

■ RENOVACIÓN CELULAR

Las células somáticas en el organismo adulto pueden clasificarse de acuerdo con su actividad mitótica.

El grado de actividad mitótica en una célula puede determinarse por la cantidad de metafases mitóticas visibles en un solo campo de gran aumento del microscopio óptico o por estudios radioautográficos de la incorporación de timidina tritiada en el DNA recién sintetizado antes de la mitosis.

Mediante el uso de estos métodos las poblaciones celulares pueden clasificarse en estáticas, estables o renovables:

- Las **poblaciones celulares estáticas** se componen de células que ya no se dividen (células posmitóticas), como las células del sistema nervioso central y las células musculares esqueléticas o cardíacas. En ciertas circunstancias, algunas de estas células (p. ej., miocitos cardíacos) pueden sufrir división mitótica.
- Las **poblaciones celulares estables** están compuestas por células que se dividen de manera episódica y con lentitud para mantener la estructura normal de los tejidos y de los órganos. Estas células pueden ser estimuladas por una agresión para tornarse más activas desde el punto de vista mitótico. Las células del periostio y del pericondrio, las células musculares lisas y las células endoteliales de los vasos sanguíneos y los fibroblastos del tejido conjuntivo pueden incluirse en esta categoría.
- Las **poblaciones celulares renovables** pueden ser de renovación lenta o rápida pero exhiben **actividad mitótica regular**. La división de estas células suele producir dos células hijas que se diferencian morfológica y funcionalmente o dos células que

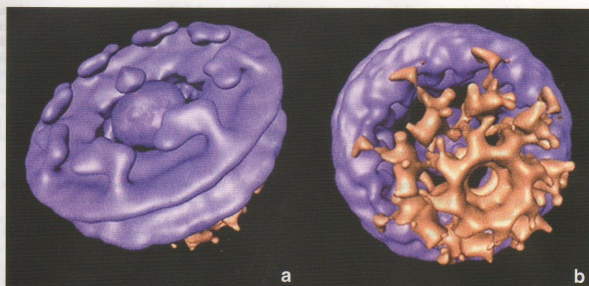


FIGURA 3.8 • **Tomografía crioelectrónica del complejo de poro nuclear.** Estas representaciones superficiales de tomografías electrónicas obtenidas de los núcleos criohidratados de *Dictyostelium* muestran la estructura detallada del "complejo de poro nuclear" (CPN). 320.000 ×. **a.** En la cara citoplasmática del CPN, se ven 8 fibrillas proteicas distribuidas alrededor del conducto central. Las fibrillas sobresalen de las subunidades del anillo citoplasmático y apuntan hacia el centro de la estructura. Obsérvese el tapón o transportador central dentro del poro central que corresponden a los ribosomas u otros transportadores proteicos capturados durante su paso por el CPN. **b.** La cara nuclear del CPN muestra las subunidades del anillo nucleoplasmático conectadas por filamentos nucleares con la cesta indicada en color pardo. (Adaptado de Beck M., Förster F., Ecke M., Plitzko J. M., Melchior F., Gerisch G., Baumeister W. y Medalia O. *Nuclear pore complex structure and dynamics revealed by cryoelectron tomography.* Science 2004; 306:1387-1390.)

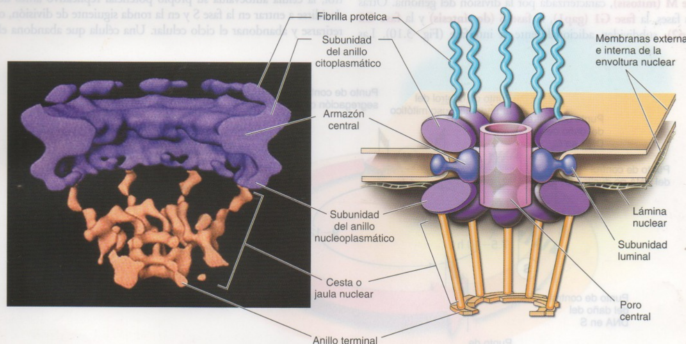


FIGURA 3.9 • **Corte sagital del complejo de poro nuclear.** La vista tomográfica crioelectrónica de un corte sagital del complejo de poro nuclear ilustrado en la Figura 3.8 se compara con un dibujo esquemático del complejo. Obsérvese que el tapón/transportador central se ha eliminado del poro central. 320.000 ×. Cada poro contiene ocho subunidades proteicas dispuestas en una armazón central octogonal en la periferia del poro. Estas subunidades forman un complejo de poro nuclear que se inserta entre dos anillos, citoplasmático y nucleoplasmático. Ocho fibrillas proteicas cortas sobresalen desde el anillo citoplasmático hacia el citoplasma. El anillo nucleoplasmático fija una jaula o cesta formada por ocho filamentos delgados unidos distalmente por un anillo terminal de proteínas cuyo diámetro puede ajustarse para cumplir con las necesidades de transporte a través del poro nuclear. La armazón central cilíndrica delimita el centro del poro, que actúa como un diafragma bien ajustado. (Adaptado de Beck M., Förster F., Ecke M., Plitzko J. M., Melchior F., Gerisch G., Baumeister W. y Medalia O. *Nuclear pore complex structure and dynamics revealed by cryoelectron tomography.* Science 2004; 306:1387-1390.)

permanecen como células madre. Las células hijas pueden dividirse una vez o más antes de que alcancen su estado maduro. La célula diferenciada en última instancia puede perderse del organismo.

- Las **poblaciones de renovación lenta** incluyen las células musculares lisas de la mayor parte de los órganos huecos, los fibroblastos de la pared uterina y las células epiteliales del cristalino del ojo. Estas poblaciones en realidad pueden aumentar lentamente de tamaño a lo largo de la vida, como lo hacen las células musculares lisas del tubo digestivo y las células epiteliales del cristalino.
- Las **poblaciones de renovación rápida** comprenden las células sanguíneas, las células epiteliales y los fibroblastos dérmicos de la piel, y las células epiteliales y los fibroblastos subepiteliales del revestimiento mucoso del tubo digestivo.

■ CICLO CELULAR

Fases y puntos de control del ciclo celular

El ciclo celular es una secuencia de acontecimientos autorregulada que controla el crecimiento y la división de las células.

Para las poblaciones celulares renovables y las poblaciones celulares proliferantes, incluidas las células embrionarias y las células en los cultivos de tejidos, el objetivo del **ciclo celular** consiste en producir dos células hijas, cada una con cromosomas idénticos a los de la célula progenitora. El ciclo celular tiene dos fases principales: la **interfase** (donde ocurre el crecimiento continuo de la célula) y la **fase M (mitosis)**, caracterizada por la división del genoma. Otras tres fases, la **fase G1 (gap1)**, la **fase S (de síntesis)** y la **fase G2 (gap2)**, subdividen adicionalmente la interfase (Fig. 3.10). Las poblaciones de células humanas de renovación rápida cumplen un ciclo celular completo en unas 24 horas. A lo largo del ciclo, varios mecanismos internos de control de calidad o **puntos de control**, representados por vías bioquímicas, controlan la transición entre las etapas del ciclo celular. El ciclo celular se detiene en varios puntos de control y sólo puede continuar si se cumplen ciertas condiciones, por ejemplo, que la célula haya alcanzado un volumen determinado. Los puntos de control verifican y modulan la progresión de las células a través del ciclo celular en respuesta a señales intracelulares o del entorno.

La fase G_1 suele ser la más larga y la más variable del ciclo celular, y comienza al final de la fase M.

Durante la **fase G1**, la célula capta sustancias nutritivas y sintetiza el RNA y las proteínas necesarias para la síntesis del DNA y la duplicación de los cromosomas. Dos puntos de control verifican la progresión de la célula a través de esta fase: 1) el **punto de restricción** (que es sensible al volumen celular, al estado de los procesos fisiológicos de la célula y a sus interacciones con la matriz extracelular) y 2) el **punto de control del daño del DNA en G1** (que verifica la integridad del DNA de duplicación reciente). Por ejemplo, si el DNA tiene un daño irreparable, el punto de control del daño del DNA en G_1 detecta la concentración elevada de la **proteína supresora de tumores p53** y no permite que la célula entre en la fase S. A continuación, lo más probable es que la célula sufra una muerte celular programada (apoptosis).

El **punto de restricción** (o **"punto de no retorno"**) es el punto de control más importante del ciclo celular. En este punto de control, la célula autoevalúa su propio potencial replicativo antes de decidirse a entrar en la fase S y en la ronda siguiente de división, o retirarse y abandonar el ciclo celular. Una célula que abandona el

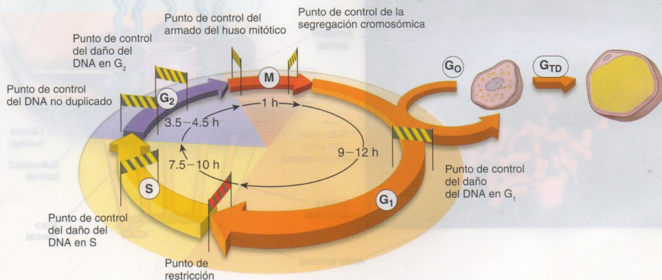


FIGURA 3.10 • Ciclo celular y sus puntos de control. El diagrama ilustra el ciclo celular de células de división rápida en relación con la síntesis de DNA. Después de la mitosis, la célula entra en interfase. G_1 representa el período en el que se produce una pausa en la síntesis del DNA. S corresponde al período durante el cual ocurre la síntesis del DNA. G_2 es una segunda pausa en la síntesis del DNA. G_0 representa el camino que sigue una célula que ha dejado de dividirse; no obstante, esta célula puede reingresar en el ciclo celular después de un estímulo adecuado. La célula que está en G_0 puede sufrir una diferenciación terminal, G_{TD}, para establecer una población de células que nunca se dividirán (p. ej., adipocitos maduros). En el diagrama, se indica la duración en promedio de cada fase del ciclo celular. Cada fase contiene varios puntos de control que aseguran que el sistema sólo progrese hacia la etapa siguiente cuando la etapa previa se haya completado y no se detecte daño del DNA.

ciclo en G_1 para comenzar la diferenciación "terminal" entra en la **fase GO**, llamada así por estar fuera del ciclo (del inglés "*outside*"). Por consiguiente, la fase G_1 puede durar sólo unas pocas horas (en promedio, 9 a 12 horas) en una célula de división rápida o puede durar toda una vida en una célula que no se divide. Este punto de control está mediado por interacciones de la **proteína de susceptibilidad al retinoblastoma (pRb)** y una familia de **factores de transcripción esenciales (E2F)** con sus promotores diana. En las células normales la interacción adecuada entre pRb y E2F desactiva muchos genes y bloquea la progresión del ciclo celular.

En la fase S se duplica el DNA.

El inicio de la síntesis del DNA marca el comienzo de la **fase S**, que suele durar entre 7,30 y 10 horas. Durante la fase S, el DNA de la célula se duplica y se forman nuevas cromátides que se tornarán obvias en la profase o la metafase de la división mitótica. La duplicación de los cromosomas se inicia en muchos sitios diferentes, llamados **replicones**, a lo largo del DNA cromosómico. Cada replicón tiene un tiempo asignado de manera específica para su duplicación durante la fase S. El **punto de control del daño del DNA en S** verifica la calidad del DNA en proceso de duplicación durante esta fase.

En la fase G_2 la célula se prepara para su división.

Durante esta fase, la célula examina su DNA duplicado en preparación para la mitosis. Éste es un período de crecimiento celular y de reorganización de los orgánulos citoplasmáticos antes de que entren en el ciclo mitótico. La **fase G2** puede ser tan corta como 1 hora en las células que se dividen con rapidez o de una duración casi indefinida en algunas células poliploides o en células detenidas en G_2 por períodos prolongados, como los oocitos primarios. Dos puntos de control verifican la calidad del DNA: el **punto de control del daño del DNA en G2** y el **punto de control del DNA no duplicado**. Este último impide la progresión celular hacia la fase M antes de que se complete la síntesis del DNA.

La mitosis ocurre en la fase M.

La mitosis casi siempre incluye la **cariocinesis** (división del núcleo) y la **citocinesis** (división de la célula) y dura alrededor de 1 hora. La mitosis ocurre en varias etapas que se describen en detalle más adelante. Con la separación de dos células hijas idénticas, finaliza la **fase M**. En la fase M, hay dos puntos de control: el **punto de control del armado del huso mitótico** (que impide la entrada prematura en la anafase) y el **punto de control de la segregación de los cromosomas** (que impide el proceso de la citocinesis hasta que todos los cromosomas se hayan separado correctamente).

La catástrofe mitótica causada por el funcionamiento defectuoso de los puntos de control del ciclo celular puede conducir a la muerte celular o al desarrollo de células tumorales.

El mal funcionamiento de cualquiera de los tres puntos de control del daño del DNA en las fases G_1, S y G_2 del ciclo celular y del punto de control del armado del huso mitótico en la fase M puede conducir a una **catástrofe mitótica**. La catástrofe mitótica es la falla en la detención del ciclo celular antes de la mitosis o durante ella, con la consecuencia de una segregación cromosómica anómala. En condiciones normales, en estas células la muerte ocurre por activación del mecanismo de la apoptosis. **Las células que no efectúan la apoptosis en respuesta al daño del DNA o del huso mitótico tienen la posibilidad de dividirse asimétricamente en la ronda de división celular siguiente. Esto conduce a la generación de células aneuploides (células que contienen una cantidad anormal de cromosomas). Por ende, la catástrofe mitótica puede considerarse uno de los mecanismos que contribuyen a la oncogénesis (desarrollo de tumores).**

El funcionamiento defectuoso del **punto de restricción en la fase G1** también puede causar la transformación maligna de las células. Las células malignas pierden la inhibición por contacto, un proceso normal en el cual las células inhiben su división cuando entran en contacto con otras células. Las células malignas en cultivo continúan dividiéndose y pueden proliferar unas sobre otras, en lugar de suspender la proliferación cuando la placa está cubierta por completo con una monocapa celular. El mal funcionamiento del punto de restricción puede estar facilitado por las proteínas propias de varios virus oncógenos (causantes de cánceres), como el **antígeno T del SV40** (virus simiano) que se une a la pRb. Esta unión altera la configuración del complejo pRb-antígeno T y torna inoperable el punto de restricción, lo que facilita la progresión de la célula desde la fase G_1 a la fase S del ciclo celular. **Este mecanismo de oncogénesis ocurre en el mesotelioma (cáncer del epitelio de revestimiento de las cavidades pleurales del tórax), el osteosarcoma (un tipo de cáncer de los huesos) y el ependimoma (un tipo de tumor del sistema nervioso central que ocurre en la infancia).**

La población de células madre de reserva puede activarse y reingresar en el ciclo celular.

Las llamadas **células madre de reserva** pueden considerarse células en G_0 que pueden ser inducidas a reingresar en el ciclo celular en respuesta al daño de las poblaciones celulares dentro de los tejidos del organismo. **La activación de estas células puede ocurrir en la curación normal de las heridas y en la repoblación del epitelio seminífero luego de la exposición aguda intensa del testículo a los rayos X o durante la regeneración de un órgano, como el hígado, después de la extracción de una gran parte de él. Si la lesión de los tejidos es demasiado grave, hasta las células precursoras de reserva mueren y se pierde la potencialidad para la regeneración.**

Regulación del ciclo celular

El paso a través del ciclo celular es impulsado por proteínas que se sintetizan y se degradan en forma cíclica durante cada ciclo.

Varios complejos proteicos citoplasmáticos regulan y controlan el ciclo celular. Algunas de estas proteínas actúan como osciladores bioquímicos, cuya síntesis y degradación están coordinadas con fases específicas del ciclo. Los acontecimientos celulares y moleculares inducidos durante el aumento y la disminución de las concentraciones de las diferentes proteínas son el fundamento de la "máquina" del ciclo celular. Otras proteínas verifican activamente la calidad de los procesos moleculares en los diferentes puntos de control distribuidos a lo largo de todo el ciclo (que se describieron antes). Los complejos proteicos en los puntos de control pueden impulsar la célula para que entre en el ciclo celular o para que salga de él, porque estimulan el crecimiento y la división cuando las condiciones son favorables y, en cambio, detienen las divisiones celulares o reducen su ritmo cuando las condiciones son desfavorables.

Un complejo de dos proteínas compuesto por ciclina y una cinasa dependiente de ciclina (Cdk) contribuye a impulsar las células a través de los puntos de control del ciclo de división celular.

CUADRO 3.1 Reseña funcional de los complejos de ciclina-Cdk que participan en la regulación del ciclo celular humano

Tipo de ciclina	Proteína cinasa dependiente de la ciclina asociada	Fase del ciclo celular en la que actúan	Proteínas efectoras sobre las que actúan
Ciclina D	Cdk4/6	Progresión de la fase G_1	Proteína supresora de tumores p53, proteína de susceptibilidad al retinoblastoma (pRb)
Ciclina E	Cdk2	Entrada en la fase S	Proteína cinasas ATM[A] o ATR[B], proteína supresora de tumores p53
Ciclina A	Cdk2	Progresión de la fase S	Proteína de replicación A (RPA), DNA polimerasa, proteína de mantenimiento de minicromosoma (Mcm)
Ciclina A	Cdk1	Fase S a fase G_2 y entrada en la fase M	Fosfatasa cdc25, ciclina B
Ciclina B	Cdk1	Progresión de la fase M	Proteínas asociadas a la cromatina, histona H1, láminas nucleares, proteínas reguladoras de la miosina, proteínas centrosómicas, factores de transcripción c-*fos/jun*, c-*myb*, *oct*-1, SWI5, proteína cinasas p60src, caseína cinasa II, proteína cinasas c-*mos*

[A] Proteína cinasa mutada de ataxia-telangiectasia
[B] Cinasa relacionada con ATM y Rad3

El primer hito en la comprensión de la regulación del ciclo celular fue el descubrimiento de una proteína llamada **factor promotor de la maduración (MPF)** a principios de la década de 1970. El MPF parecía que controlaba la iniciación de la mitosis. Cuando se inyectaba MPF en los núcleos de oocitos de rana inmaduros, que normalmente están detenidos en G_2, las células continuaban de inmediato con la mitosis.

Después se comprobó que el MPF estaba formado por dos proteínas:

- **Cdk1** (antes llamada *Cdc2*), un miembro de la familia de las proteínas Cdk, de 32 kDa, y la
- **Ciclina B**, un integrante de 45 kDa de la familia de las ciclinas, que son reguladoras fundamentales del ciclo celular. Las ciclinas se sintetizan como proteínas constitutivas; sin embargo, sus concentraciones durante el ciclo celular están controladas por la degradación mediada por ubicuitina.

En la actualidad se sabe que el **complejo ciclina-Cdk** actúa en diferentes fases del ciclo celular y tiene como diana diferentes proteínas para controlar las funciones dependientes del ciclo celular. En el Cuadro 3.1 se muestra la combinación de los diferentes tipos de ciclinas con los diferentes tipos de Cdk y cómo las interacciones de estas dos proteínas afectan la progresión de las células a través del ciclo celular.

El paso a través del ciclo celular requiere un aumento de la actividad de la ciclina-Cdk en algunas fases seguido por la declinación de esa actividad en otras fases (Fig. 3.11). El aumento de la actividad de la ciclina-Cdk se logra mediante la acción estimuladora de las ciclinas y está equilibrado por la acción inhibidora de proteínas, como las Ink (inhibidoras de cinasas = *in*hibitors *of* *k*inase), las Cip (proteínas inhibidoras de Cdk = *C*dk *i*nhibitory *p*roteins) y las Kip (proteínas inhibidoras de las cinasas = *k*inase *i*nhibitor *p*roteins).

Mitosis

La división celular es un proceso decisivo por el que aumenta la cantidad de células, permite la renovación de las poblaciones celulares y logra la reparación de las heridas.

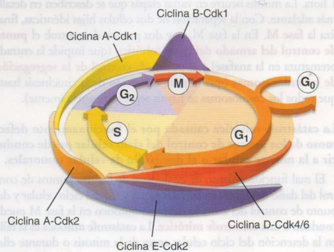


FIGURA 3.11 • Regulación del ciclo celular por los complejos ciclina-Cdk. Este diagrama muestra el patrón cambiante de las actividades de la ciclina-Cdk durante las diferentes fases del ciclo celular.

La mitosis es un proceso de segregación cromosómica y de división nuclear, seguido por división citoplasmática, que produce dos células hijas con la misma cantidad de cromosomas y contenido de DNA que la célula progenitora.

El término *mitosis* se utiliza para describir la distribución equilibrada de los cromosomas duplicados y de sus genes en dos grupos idénticos. El proceso de la división celular suele incluir la división tanto del núcleo (cariocinesis) como del citoplasma (citocinesis). El proceso de la citocinesis distribuye los orgánulos no nucleares en las dos células hijas. Antes de entrar en la mitosis, las células duplican su DNA. Esta fase del ciclo celular se llama *fase S* o *de síntesis*. Al comienzo de esta fase, la cantidad de cromosomas es **2n** y el contenido de DNA es **2d**; al final, la cantidad de cromosomas permanece **2n** y el contenido de DNA se duplica a **4d**.

La mitosis sigue a la fase S del ciclo celular y está subdividida en cuatro fases.

La mitosis tiene cuatro fases (Fig. 3.12):

- **Profase**. Comienza cuando los cromosomas duplicados se condensan y se tornan visibles. Conforme los cromosomas siguen condensándose, cada uno de los cuatro cromosomas derivados de cada par de homólogos aparece formado por dos **cromátides**. Las cromátides hermanas se mantienen unidas por el anillo de proteínas llamadas **cohesinas** y por el **centrómero**. En la última parte de la profase (a veces identificada como una fase separada que recibe el nombre de **prometafase**), la envoltura nuclear comienza a desintegrarse en vesículas de transporte pequeñas que parecen componentes del retículo endoplasmático liso (REL). El nucléolo, que en algunas células todavía puede estar presente, también desaparece por completo en la prometafase. Además, un complejo proteico muy especializado, llamado **cinetocoro**, aparece en cada cromátide frente al centrómero (Fig. 3.13). Los complejos de proteínas que forman los cinetocoros en la región centromérica de la cromátide están unidos a secuencias de DNA repetitivas específicas (el denominado **DNA satélite**), que son semejantes en cada cromosoma. Ciertos microtúbulos del huso mitótico en formación se fijan a los cinetocoros y, así, a los cromosomas.
- **Metafase** (Fig. 3.14). Comienza cuando el huso mitótico, compuesto por tres tipos de microtúbulos, se organiza alrededor de los MTOC (centros organizadores de los microtúbulos) ubicados en polos opuestos de la célula. El primer tipo de microtúbulos, los **microtúbulos astrales**, se nuclea a partir de los anillos de tubulina γ alrededor de cada MTOC, que adquiere un aspecto semejante al de una estrella (véase la Fig. 2.54).
  El segundo tipo, los **microtúbulos polares**, también se origina desde el MTOC; sin embargo, estos microtúbulos se extienden mucho alejándose del MTOC. El tercer tipo microtubular, los **microtúbulos cinetocóricos**, emana del MTOC para recorrer el citoplasma en busca de cinetocoros. Cuando finalmente captura un cinetocoro, el microtúbulo cinetocórico lo tracciona hacia el MTOC, desde donde se adhieren microtúbulos adicionales. El cinetocoro es capaz de fijar entre 30 y 40 microtúbulos en cada cromátide.
  En algunas especies los microtúbulos cinetocóricos se forman por mecanismos independientes del MTOC en los que participan los cinetocoros. Los microtúbulos cinetocóricos y sus proteínas motoras asociadas dirigen los movimientos de los cromosomas hacia el plano medio de la célula, la **placa ecuatorial** o **placa de metafase**.
- **Anafase** (Fig. 3.15). Comienza con la separación inicial de las cromátides hermanas. Esta separación ocurre cuando se degradan las cohesinas que han mantenido las cromátides juntas. Luego las cromátides empiezan a separarse y son arrastradas hacia polos opuestos de la célula por los motores moleculares (dineínas) que se deslizan a lo largo de los microtúbulos cinetocóricos hacia el MTOC.
- **Telofase** (Fig. 3.16). Esta fase está marcada por la reconstitución de una envoltura nuclear alrededor de los cromosomas en cada polo. Los cromosomas se desenrollan y se tornan inconspicuos excepto en las regiones que permanecen condensadas en el núcleo de interfase. Los nucléolos reaparecen y el citoplasma se divide (citocinesis) para formar dos células hijas. La citocinesis comienza con la formación de un surco de la membrana plasmática equidistante de ambos polos del huso mitótico. La separación a la altura del **surco de escisión** está dada por un **anillo contráctil** formado por un fascículo muy fino de filamentos de actina ubicado alrededor del perímetro ecuatorial de la célula. En el anillo las moléculas de **miosina II** se congregan en filamentos pequeños que interaccionan con los filamentos de actina, lo que causa la contracción del anillo. Conforme este anillo se estrecha, la célula se estrangula hasta quedar separada en dos células hijas. Dado que los cromosomas de las células hijas contienen copias idénticas del DNA duplicado, las células hijas son genéticamente idénticas y contienen el mismo tipo y la misma cantidad de cromosomas. Las células hijas son **2d** en cuanto al contenido de DNA y **2n** en lo que se refiere a la cantidad de cromosomas.

Meiosis

La meiosis comprende dos divisiones nucleares secuenciales seguidas por divisiones citoplasmáticas que producen gametos con la mitad de la cantidad de cromosomas y la mitad del contenido de DNA con respecto a las células somáticas.

El **cigoto** (la célula producida por la fusión de un óvulo y un espermatozoide) y todas las células somáticas derivadas de él son **diploides (2n)** en cuanto a la cantidad de cromosomas; en consecuencia, estas células poseen dos copias de cada cromosoma y de cada gen que hay en estos cromosomas. Estos cromosomas se llaman **cromosomas homólogos** porque son semejantes, pero no idénticos; un juego de cromosomas es de origen materno, mientras que el otro es de origen paterno. Los **gametos**, que poseen sólo un miembro de cada par cromosómico, se describen como **haploides (1n)**. Durante la gametogénesis, la reducción de la cantidad de cromosomas hasta el estado haploide (23 cromosomas en los seres humanos) ocurre por medio de la **meiosis**, un proceso que comprende dos divisiones celulares sucesivas, de las cuales la segunda no está precedida por una fase S. Esta reducción es necesaria para mantener una cantidad constante de cromosomas en una especie dada. La reducción de la cantidad de los cromosomas a **1n** en la primera división meiótica está seguida por la reducción del contenido de DNA a su cantidad haploide **(1d)** en la segunda división meiótica.

Durante la meiosis, los cromosomas se aparean y pueden intercambiar segmentos, con lo que se altera su composición genética. Este intercambio genético, llamado **recombinación (crossing-over)**, y la distribución aleatoria de cada miembro de los pares cromosómicos en los gametos haploides da origen a una diversidad genética infinita.

Los acontecimientos citoplasmáticos asociados con la meiosis son diferentes en el varón y en la mujer.

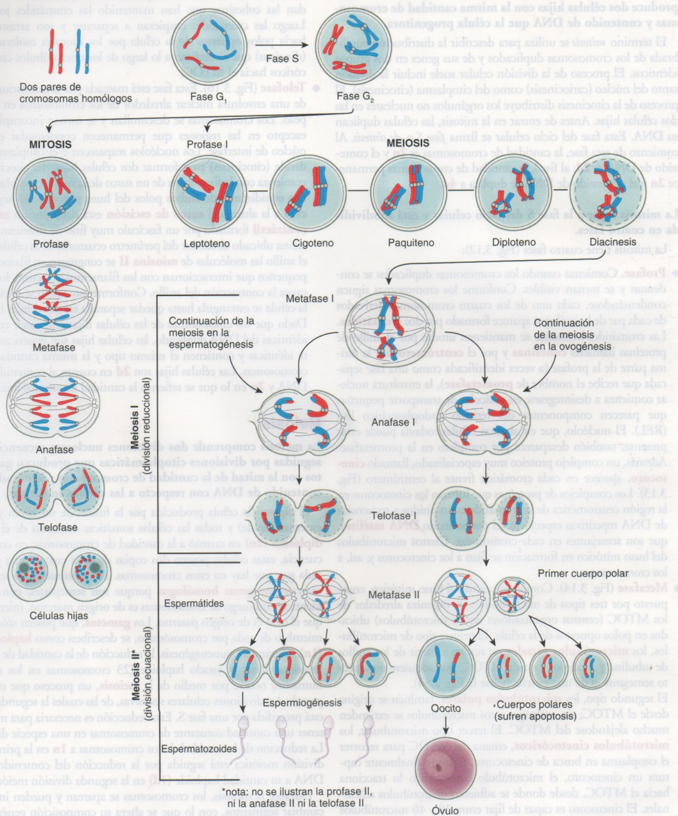


FIGURA 3.12 • **Comparación entre la mitosis y la meiosis en una célula ideal con dos pares de cromosomas (2*n*).** Los cromosomas de origen materno y paterno se ilustran en *rojo* y *azul*, respectivamente. La división mitótica produce células hijas que son genéticamente idénticas a la célula progenitora (2*n*). La división meiótica, que posee dos componentes, uno reduccional y otro ecuacional, produce células que tienen sólo dos cromosomas *(1n)*. Además, durante el apareamiento cromosómico de la profase I de la meiosis hay un intercambio de segmentos entre los cromosomas, lo que conduce a una diversidad genética mayor. Debe destacarse que en los seres humanos el primer cuerpo polar no se divide. Sí lo hace en algunas otras especies.

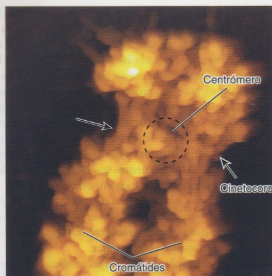


FIGURA 3.13 • Imagen de microscopia de fuerza atómica de la región centromérica de un cromosoma humano en metafase. Las superficies enfrentadas de las dos cromátides hermanas en esta imagen forman el centrómero, un punto de unión de ambas cromátides. Del lado opuesto al centrómero, cada cromátide posee un complejo proteico especializado, el cinetocoro, que sirve como punto de fijación para los microtúbulos cinetocóricos del huso mitótico. Obsérvese que la superficie del cromosoma exhibe varias regiones en asa o bucle que sobresalen y están formadas por fibrillas cromatínicas unidas a la armazón cromosómica. 40.000 ×. (Gentileza del doctor Tatsuo Ushiki.)

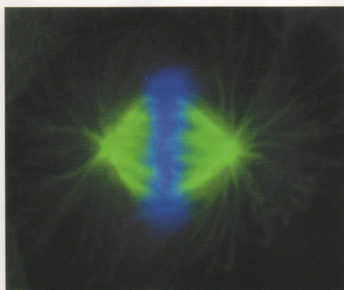


FIGURA 3.14 • Huso mitótico en metafase. Mediante el uso de técnicas de inmunofluorescencia indirecta, se marcó el huso mitótico de una célula XL-177 de *Xenopus* con un anticuerpo antitubulina α conjugado con fluoresceína (*verde*). El DNA se tiñó de *azul* con DAPI fluorescente. En la metafase, la envoltura nuclear ha desaparecido, el DNA está condensado en cromosomas y los microtúbulos han formado el huso mitótico. La acción de las proteínas motoras asociadas con los microtúbulos sobre los microtúbulos del huso mitótico genera la placa ecuatorial de la metafase sobre la cual se alinean los cromosomas en el centro de la célula. 1.400 ×. (Gentileza del doctor Thomas U. Mayer.)

Los acontecimientos nucleares de la meiosis son iguales en varones y mujeres, pero los citoplasmáticos exhiben marcadas diferencias. La Figura 3.12 ilustra los acontecimientos fundamentales nucleares y citoplasmáticos de la meiosis como ocurren en la espermatogénesis y en la ovogénesis. Los fenómenos de la meiosis hasta la metafase I son iguales en ambos sexos. Por consiguiente, la figura presenta las diferencias en el proceso conforme aparece la divergencia luego de la metafase I.

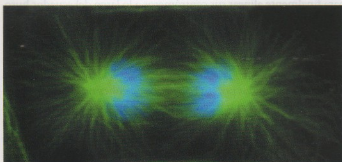


FIGURA 3.15 • Huso mitótico en anafase. Esta imagen de inmunofluorescencia proviene del mismo tipo celular y de una preparación igual que la de la Figura 3.14. Las conexiones que mantienen juntas a las cromátides hermanas se rompen en esta etapa. Entonces, las cromátides son arrastradas hacia los polos opuestos de la célula por los motores moleculares asociados con los microtúbulos (dineínas y cinesinas) que se deslizan a lo largo de los microtúbulos cinetocóricos hacia el centríolo. Las cromátides también son separadas por los microtúbulos polares (visibles entre los cromosomas separados) los cuales, al crecer en longitud, empujan los polos opuestos del huso mitótico para así aumentar cada vez más la distancia entre ellos. 1.400 ×. (Gentileza del doctor Thomas U. Mayer.)

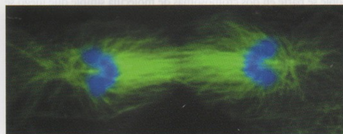


FIGURA 3.16 • Huso mitótico en telofase. En esta fase, el DNA se distribuye y la envoltura nuclear se vuelve a formar alrededor de los cromosomas en cada polo del huso mitótico. La célula se divide en dos durante la citocinesis. En el centro de la célula, se reúnen actina, septinas, miosinas, microtúbulos y otras proteínas conforme la célula erige un anillo proteico que se contraerá para dejar un puente citoplasmático entre las dos superficies enfrentadas de lo que serán las célula hijas. Los cromosomas se desenrollan y se tornan inconspicuos, excepto en las regiones que permanecen condensadas durante la interfase. Los tipos celulares y la preparación son los mismos que los de las Figuras 3.14 y 3.15. 1.400 ×. (Gentileza del doctor Thomas U. Mayer.)

En los varones las dos divisiones meióticas de un **espermatocito primario** producen cuatro **espermátides** haploides, idénticas desde el punto de vista estructural, pero singulares desde el punto de vista genético. Cada espermátide tiene la capacidad de diferenciarse en un **espermatozoide**. En cambio, en las mujeres las dos divisiones meióticas de un **oocito primario** producen un **óvulo** haploide y dos **cuerpos polares** haploides. El óvulo recibe la mayor parte del citoplasma y se convierte en el gameto funcional. Los cuerpos polares reciben muy poco citoplasma y se degeneran.

Los acontecimientos nucleares de la meiosis son semejantes en varones y mujeres.

La **meiosis** consiste en dos divisiones mitóticas sucesivas sin la fase S adicional entre ambas. Durante la **fase S** que precede a la meiosis, el DNA se duplica y forma cromátides hermanas (dos moléculas paralelas de DNA) unidas por el centrómero. El contenido de DNA se torna **4d**, pero la cantidad de cromosomas permanece sin cambios **(2n)**. Las células entonces sufren una **división reduccional (meiosis I)** y una **división ecuacional (meiosis II)**.

Durante la **meiosis I**, como lo implica el apelativo *división reduccional*, la cantidad de los cromosomas se reduce de diploide **(2n)** a haploide **(1n)**, y el contenido del DNA disminuye de **4d** a **2d**. Durante la profase I, los cromosomas de las moléculas dobles se condensan y los homólogos (normalmente uno heredado de la madre y otro del padre) se aparean a la altura del centrómero. En este momento puede ocurrir la recombinación del material genético entre los pares de cromosomas maternos y paternos.

En la metafase I los cromosomas homólogos con sus centrómeros se alinean a lo largo del ecuador del huso mitótico y en la anafase I se separan y se distribuyen hacia cada polo de la célula para que cada célula hija contenga un miembro de cada par. Esto determina una reducción tanto de la cantidad de cromosomas a **1n** como del contenido de DNA a **2d**.

La **meiosis II** no está precedida por duplicación del DNA. La división durante la meiosis II siempre es ecuacional porque la cantidad de los cromosomas no se modifica. Permanece en **1n**, aunque el contenido de DNA correspondiente a la cantidad de cromátides se reduce a **1d**. Durante la metafase II, cada cromosoma se alinea a lo largo del ecuador del huso mitótico y en la anafase II las cromátides hermanas se separan unas de otras. Así, cada cromosoma doble se parte en dos cromosomas de molécula simple que luego se distribuyen a cada célula hija haploide.

Las fases en el proceso de la meiosis son semejantes a las fases de la mitosis.

Profase I

La profase de la meiosis I es una fase extendida en la que ocurre el **apareamiento** de los cromosomas homólogos, la **sinapsis** (asociación estrecha de los cromosomas homólogos) y la **recombinación** del material genético en los cromosomas homólogos.

La profase I se subdivide en las cinco etapas siguientes (véase la Fig. 3.12):

- **Leptoteno**. Esta etapa se caracteriza por la condensación de la cromatina y por la aparición de los cromosomas. Las cromátides hermanas también se condensan y se conectan entre sí por medio de **complejos de cohesión específicos de la meiosis (Rec8p)**. En esta fase se inicia el apareamiento de los cromosomas homólogos de origen materno y paterno. El apareamiento de los homólogos puede describirse como un proceso en el cual los cromosomas se buscan activamente. Luego de encontrar su pareja, se alinean lado a lado dejando un espacio estrecho entre ambos.
- **Cigoteno**. La sinapsis, o sea la asociación estrecha entre los cromosomas homólogos, comienza en esta etapa y continúa durante todo el paquiteno. Este proceso comprende la formación de un **complejo sinaptonémico**, una estructura tripartita que une los cromosomas. Con frecuencia se compara el complejo sinaptonémico con las vías del ferrocarril provistas de un tercer riel adicional ubicado entre los otros dos. Los durmientes bajo estos rieles corresponden a los filamentos transversos que fijan la armazón cromatínica de ambos cromosomas homólogos.
- **Paquiteno**. En esta etapa se ha completado la sinapsis. La **recombinación génica (crossing-over)** ocurre en los comienzos de esta fase y comprende la transposición de los segmentos de DNA entre dos cromosomas diferentes.
- **Diploteno**. Al principio de esta etapa, se disuelve el complejo sinaptonémico y los cromosomas siguen condensándose. Los cromosomas homólogos comienzan a separarse y parece que están conectados por uniones nuevas, llamadas **quiasmas**. Las cromátides hermanas todavía permanecen en asociación estrecha. Los quiasmas son la expresión morfológica de la recombinación génica.
- **Diacinesis**. Los cromosomas homólogos se condensan y se acortan para alcanzar su espesor máximo, el nucléolo desaparece y la envoltura nuclear se desintegra.

Metafase I

La metafase I es semejante a la metafase de la mitosis, excepto que los cromosomas apareados se alinean en la **placa ecuatorial**, con un miembro hacia cada lado. Los cromosomas homólogos todavía están unidos por los quiasmas. Al final de la metafase, los quiasmas se escinden y los cromosomas se separan. Una vez que se ha desintegrado la envoltura nuclear, los microtúbulos del huso comienzan a interaccionar con los cromosomas a través de una estructura proteica trilaminar: el **cinetocoro**, que suele ubicarse cerca del centrómero (véase la Fig. 3.13). Los cromosomas sufren movimientos para finalmente alinear sus centrómeros a lo largo del ecuador huso.

Anafase I y telofase I

La **anafase I** y la **telofase I** son similares a las mismas fases de la mitosis, excepto que los centrómeros no se dividen. Las cromátides hermanas, sostenidas por los complejos de cohesina y por el centrómero, permanecen juntas. Un miembro materno o paterno de cada par de homólogos, ahora con segmentos intercambiados, se mueve hacia cada polo. La **segregación** o **distribución aleatoria** ocurre porque los cromosomas materno y paterno de cada par se alinean al azar en uno u otro lado de la placa ecuatorial de la metafase, con lo que se contribuye a la diversidad genética. Al final de la meiosis I, se divide el citoplasma. Cada célula hija resultante (un **espermatocito secundario** o un **oocito secundario**) es haploide en cuanto a su cantidad de cromosomas **(1n)**, dado que contiene sólo un miembro de cada par cromosómico, pero todavía es diploide en cuanto a su contenido de DNA **(2d)**.

Meiosis II

Después de la meiosis I, sin pasar por una fase S, la célula rápidamente entra en la meiosis II. La **meiosis II** es una división ecuacional y se parece a la mitosis. Durante esta fase, una proteinasa (la

enzima llamada **separasa**) rompe los complejos de cohesión entre las cromátides hermanas. La escisión de los complejos de cohesinas en la región centromérica rompe el vínculo entre ambos centrómeros. Esta escisión permite que las cromátides hermanas se separen en la anafase II y se muevan hacia los polos opuestos de la célula. Durante la meiosis II, las células atraviesan la profase II, la metafase II, la anafase II y la telofase II. Estas etapas en esencia son las mismas que las de la mitosis, excepto que comprenden un juego haploide de cromosomas **(1n)** y producen células hijas con sólo el contenido haploide de DNA **(1d)**. A diferencia de las células producidas por la mitosis, que son genéticamente idénticas a la célula progenitora, las células producidas por la meiosis son singulares desde el punto de vista genético.

■ MUERTE CELULAR

En los seres humanos, como en todos los demás organismos muticelulares, los ritmos de proliferación celular y de muerte celular determinan la producción neta de células. Una anomalía en cualquiera de estos ritmos puede causar **trastornos por acumulación celular** (p. ej., hiperplasia, cáncer, enfermedades autoinmunitarias) o **trastornos por pérdida celular** (p. ej., atrofia, enfermedades degenerativas, sida, lesión isquémica). Por consiguiente, el equilibrio (homeostasis) entre la producción celular y la muerte celular tiene que ser mantenido con precisión (Fig. 3.17).

La muerte celular puede ocurrir como consecuencia de una agresión celular aguda o de un programa de suicidio codificado internamente.

La muerte celular puede ser el producto de una lesión accidental o de mecanismos que causan la autodestrucción de las células.

Los principales dos mecanismos diferentes de muerte celular son la necrosis y la apoptosis:

- **Necrosis** o muerte celular accidental. La necrosis es un proceso patológico que ocurre cuando las células se exponen a un medio ambiente físico o químico desfavorable (p. ej., hipotermia, hipoxia, radiación, pH bajo, traumatismos) que causa lesión celular aguda y daño de la membrana plasmática. En condiciones fisiológicas, el daño de la membrana plasmática también puede ser iniciado por un virus o por las proteínas llamadas "perforinas". Dos características típicas de este proceso son la **tumefacción** rápida y la **lisis de la célula**.
- **Apoptosis** (gr. *apó*, 'de', 'desde' + *ptosis*, 'caída'; es decir, la caída de algo, como los pétalos de las flores), también conocida antes como **muerte celular programada**. En la actualidad, el término muerte celular programada se aplica más ampliamente a cualquier tipo de muerte celular mediada por un programa intracelular de muerte, sin importar el mecanismo desencadenante. La apoptosis es un proceso fisiológico. Durante la apoptosis las células que ya no se necesitan son eliminadas del organismo. Este fenómeno puede ocurrir durante el desarrollo embrionario normal o en otros procesos fisiológicos normales, como la atresia folicular en los ovarios.

Las células pueden iniciar su propia muerte mediante la activación de un programa de suicidio codificado internamente. La apoptosis se caracteriza por una **autodigestión** controlada, que mantiene la integridad de la membrana celular; así, la célula "muere con dignidad" sin derramar su contenido para no dañar a sus vecinas.

Además, ciertas células (o sus secreciones) que se encuentran en el sistema inmunitario son tóxicas para otras células (p. ej., los linfocitos T citotóxicos y los linfocitos *NK* o *natural killer*); estas células inician procesos que destruyen células designadas (p. ej., células transformadas por cánceres o células infectadas por virus). A diferencia de lo que ocurre con la necrosis y la apoptosis, la muerte citotóxica no comprende un mecanismo específico. Por ejemplo, la muerte celular mediada por los linfocitos T citotóxicos combina algunos aspectos tanto de la necrosis como de la apoptosis. Para un panorama general de las características de la apoptosis y la necrosis, véase el Cuadro 3.2.

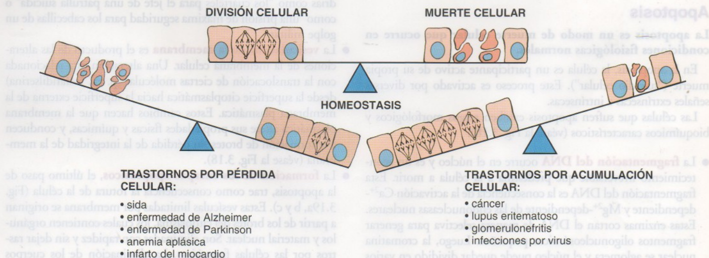


FIGURA 3.17 • **Diagrama esquemático que ilustra la relación entre la muerte celular y la división celular.** En condiciones fisiológicas normales (homeostasis), el ritmo de división celular y el ritmo de muerte celular son semejantes. Si el ritmo de muerte celular supera el de división celular, se producirá una **pérdida neta** de la cantidad de células. Estas alteraciones se clasifican como *trastornos por pérdida celular*. Cuando la situación se invierte, y el ritmo de división celular es mayor que el de muerte celular, la ganancia neta de células será prominente y conducirá a diversos *trastornos por acumulación celular*.

CUADRO 3.2 Panorama general de las características distintivas entre la necrosis y la apoptosis

Características de las células agónicas	Necrosis	Apoptosis
Tumefacción celular	+++	—
Retracción celular	—	+++
Lesión de la membrana plasmática	+++	—
Vesiculación de la membrana plasmática	—	+++
Aglomeración de la cromatina	—	+++
Fragmentación nuclear	—	+++
Fragmentación del DNA oligonucleosómico	—	+++
Degradación aleatoria del DNA	+	—
Activación de la cascada de las caspasas	—	+++

La necrosis comienza con la pérdida de la capacidad de la célula para mantener la homeostasis.

Como consecuencia de la lesión celular, el daño de la membrana plasmática conduce a la entrada de agua y de iones extracelulares. Los orgánulos intracelulares –como las mitocondrias, el RER y el núcleo– sufren alteraciones irreversibles que son causadas por la tumefacción celular y la rotura de la membrana plasmática (lisis celular). Como resultado de la desintegración final de la membrana celular, el contenido citoplasmático, incluidas las enzimas lisosómicas, queda libre en el espacio extracelular. Por consiguiente, la muerte celular necrótica a menudo se asocia con una vasta lesión de los tejidos vecinos y una **respuesta inflamatoria intensa** (Fig. 3.18).

Apoptosis

La apoptosis es un modo de muerte celular que ocurre en condiciones fisiológicas normales.

En la apoptosis, la célula es un participante activo de su propia muerte ("suicidio celular"). Este proceso es activado por diversas señales extrínsecas e intrínsecas.

Las células que sufren apoptosis exhiben rasgos morfológicos y bioquímicos característicos (véase la Fig. 3.18):

- La **fragmentación del DNA** ocurre en el núcleo y es un acontecimiento irreversible que predestina a la célula a morir. Esta fragmentación del DNA es la consecuencia de la activación Ca^{2+}-dependiente y Mg^{2+}-dependiente de las endonucleasas nucleares. Estas enzimas cortan el DNA de manera selectiva para generar fragmentos oligonucleosómicos pequeños. Luego, la cromatina nuclear se aglomera y el núcleo puede quedar dividido en varios fragmentos individuales limitados por la envoltura nuclear.
- La **disminución del volumen celular** se logra por la contracción del citoplasma. Los elementos del citoesqueleto se reorganizan en haces paralelos a la superficie celular. Los ribosomas se amontonan en el citoplasma, el RER forma una serie de laminaciones concéntricas o verticilos, y la mayoría de las vesículas endocíticas se fusionan con la membrana plasmática.
- La **pérdida de la función mitocondrial** es causada por cambios en la permeabilidad de los canales de las membranas mitocondriales. La integridad de la mitocondria se quebranta, el potencial de la transmembrana disminuye bruscamente y la cadena de transporte de electrones se interrumpe. Proteínas del espacio intermembrana, como el **citocromo c**, se liberan hacia el citoplasma para activar una cascada de enzimas proteolíticas llamadas **caspasas**, responsables del desmantelamiento de la célula. La liberación regulada del citocromo *c* indica que las mitocondrias, bajo la influencia de las **proteínas Bcl-2** (véase la p. 95), son las que toman la decisión de iniciar la apoptosis. Es por ello que muchos investigadores consideran a las mitocondrias como "los cuarteles para el jefe de una patrulla suicida" o como "una prisión de máxima seguridad para los cabecillas de un golpe militar."
- La **vesiculación de la membrana** es el producto de las alteraciones de la membrana celular. Una alteración está relacionada con la translocación de ciertas moléculas (p. ej., fosfatidilserina) desde la superficie citoplasmática hacia la superficie externa de la membrana plasmática. Estos cambios hacen que la membrana plasmática altere sus propiedades físicas y químicas, y conducen a la formación de brotes sin pérdida de la integridad de la membrana (véase la Fig. 3.18).
- La **formación de los cuerpos apoptósicos**, el último paso de la apoptosis, trae como consecuencia la rotura de la célula (Fig. 3.19a, b y c). Estas vesículas limitadas por membrana se originan a partir de los brotes del citoplasma, los cuales contienen orgánulos y material nuclear. Son eliminadas con rapidez y sin dejar rastros por las células fagocíticas. La eliminación de los cuerpos apoptósicos es tan eficaz que no se produce una respuesta inflamatoria. La apoptosis ocurre con una rapidez más de 20 veces mayor que la de la mitosis; por ende, es un desafío encontrar células apoptósicas en un preparado de rutina teñido con H-E (Fig. 3.19d).

La apoptosis es regulada por estímulos externos e internos.

Los **procesos apoptósicos** pueden ser activados por diversos estímulos externos e internos. Algunos factores, como el **factor de necrosis tumoral (TNF)**, al actuar sobre los receptores de la membrana celular, desencadenan la apoptosis porque se recluta y se activa la cascada de las caspasas. En consecuencia, el receptor del TNF se conoce como "**receptor de muerte**".

Entre los otros activadores externos de la apoptosis se encuentran el factor de crecimiento transformante β (TGF-β), ciertos neurotransmisores, los radicales libres, los oxidantes y las radiaciones UV e ionizantes. Los activadores internos de la apoptosis comprenden los **oncogenes** (p. ej., *myc* y *rel*), los **supresores tumorales** como p53 y los **antimetabolitos privadores de nutrientes** (Fig. 3.20).

Los mecanismos de la apoptosis también son activados por los acontecimientos que conducen a una catástrofe mitótica, a saber, el mal funcionamiento de los puntos de control específicos en los que se verifica que no haya daño del DNA en el ciclo celular (véase la p. 87). La catástrofe mitótica se acompaña de condensación de la cromatina, liberación mitocondrial de citocromo *c*, activación de la cascada de las caspasas y fragmentación del DNA.

La apoptosis también puede ser inhibida por señales de otras células y del medio circundante a través de los llamados "factores de supervivencia". Entre ellos se encuentran los factores de crecimiento, las hormonas (como estrógenos y andrógenos), los aminoácidos neutros, el cinc y las interacciones con proteínas de la matriz extracelular. Varias proteínas celulares y de virus actúan como inhibidores de las caspasas; por ejemplo, las células nerviosas contienen proteína inhibidora de la apoptosis neuronal (NAIP = *n*euronal *a*poptosis *i*nhibitory *p*rotein), que las protege contra la apoptosis prematura. Sin embargo, la función reguladora más importante en la apoptosis se le asigna a las señales internas mediadas por la **familia Bcl-2** de proteínas. Esta familia está compuesta por miembros antiapoptósicos y proapoptósicos que determinan la vida o la muerte de una célula. Estas proteínas interaccionan entre sí para suprimir o propagar su propia actividad al influir sobre la activación "corriente abajo" de los diversos pasos ejecutorios de la apoptosis. También actúan de forma independiente sobre las mitocondrias para regular la liberación de citocromo *c*, el más poderoso agente inductor de la apoptosis.

Otras formas de muerte celular programada

En época reciente, se han identificado varias formas de muerte celular programada que son diferentes de la apoptosis y de la necrosis.

Se han identificado varias formas diferentes de muerte celular programada que no se ajustan al esquema clásico de la apoptosis y se describen a continuación:

- **Autofagia**. Es un proceso celular regulado que permite a las células el recambio de su contenido mediante la degradación

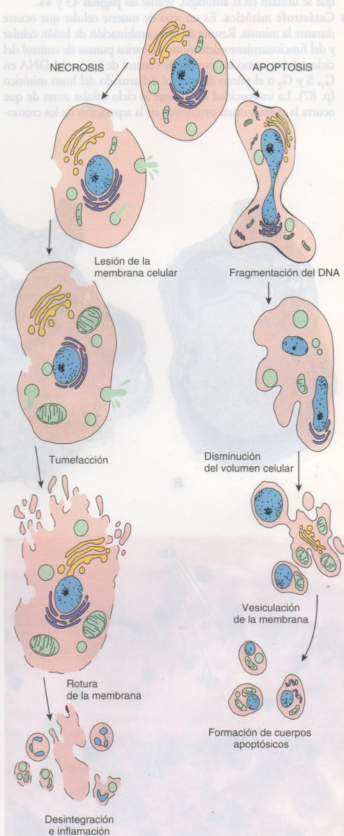


FIGURA 3.18 • **Diagrama esquemático de los cambios que ocurren en la necrosis y en la apoptosis.** El dibujo ilustra los pasos principales en la necrosis y en la apoptosis. En la necrosis (*mitad izquierda*), la desintegración de la membrana celular permite la entrada de agua y de iones extracelulares que llevan a los orgánulos a sufrir alteraciones irreversibles. Las enzimas lisosómicas se liberan hacia el espacio extracelular, lo cual ocasiona lesión en el tejido vecino y una respuesta inflamatoria intensa. En la apoptosis (*mitad derecha*), la célula exhibe rasgos morfológicos y bioquímicos característicos, como fragmentación del DNA, disminución del volumen celular, vesiculación de la membrana sin pérdida de su integridad y formación de cuerpos apoptósicos que causan la rotura celular. Los cuerpos apoptósicos son eliminados más tarde por células fagocíticas sin producir reacciones inflamatorias.

lisosómica de sus propios componentes. Comienza cuando una membrana intracelular (con frecuencia, parte de una cisterna del REL) envuelve un orgánulo o una porción del citoplasma para formar una vacuola limitada por una membrana doble cerrada. Esta vacuola, denominada **autofagosoma**, al principio carente de enzimas lisosómicas, se fusiona con los lisosomas e inicia la digestión. Para una descripción detallada de los tres mecanismos que se utilizan en la autofagia, véanse las páginas 43 y 44.

- **Catástrofe mitótica**. Es un tipo de muerte celular que ocurre durante la mitosis. Resulta de una combinación de lesión celular y del funcionamiento defectuoso de varios puntos de control del ciclo celular, como los puntos de control de lesión del DNA en G_1, S y G_2 o el punto de control del armado del huso mitótico (p. 87). La incapacidad de detener el ciclo celular antes de que ocurra la mitosis causa problemas en la separación de los cromosomas, que desencadenan el mecanismo apoptósico y la muerte celular.
- **Paraptosis**. Es una muerte celular no apoptósica alternativa que puede ser inducida por los receptores de los factores de crecimiento (p. ej., el receptor del factor de crecimiento símil insulina 1 [IGF-1]). A diferencia de la apoptosis, la muerte celular no es mediada por caspasas, sino por la **proteína cinasas activadas por mitógenos (MAPK)**. En el nivel celular, la paraptosis se caracteriza por la formación de múltiples vacuolas grandes en el citoplasma celular junto con tumefacción mitocondrial.
- **Piroptosis**. Es una forma de muerte celular inducida por la infección con ciertos microorganismos que generan reacciones inflamatorias intensas. Este mecanismo depende exclusivamente de la **enzima caspasa 1**, la cual no participa en la cascada de las caspasas de la muerte celular apoptósica. La caspasa 1 activa cito-

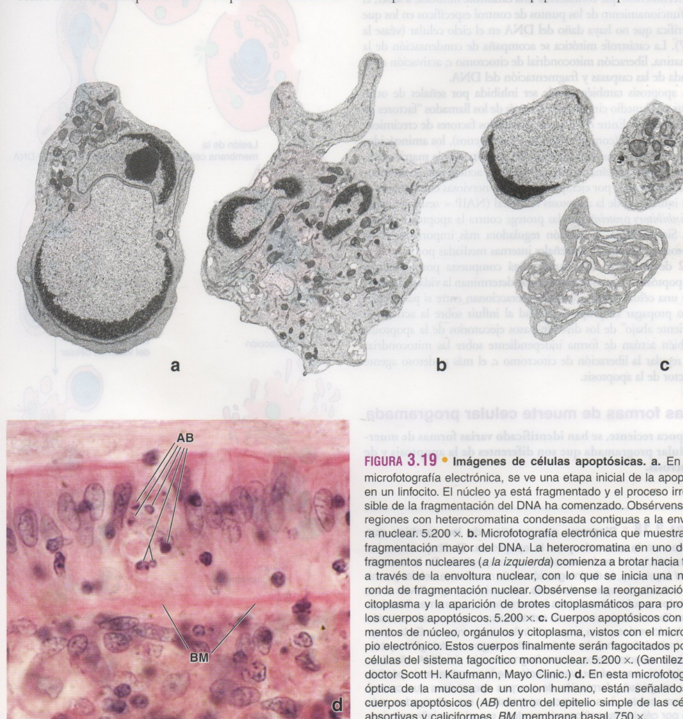


FIGURA 3.19 • **Imágenes de células apoptósicas. a.** En esta microfotografía electrónica, se ve una etapa inicial de la apoptosis en un linfocito. El núcleo ya está fragmentado y el proceso irreversible de la fragmentación del DNA ha comenzado. Obsérvense las regiones con heterocromatina condensada contiguas a la envoltura nuclear. 5.200 ×. **b.** Microfotografía electrónica que muestra una fragmentación mayor del DNA. La heterocromatina en uno de los fragmentos nucleares (*a la izquierda*) comienza a brotar hacia fuera a través de la envoltura nuclear, con lo que se inicia una nueva ronda de fragmentación nuclear. Obsérvense la reorganización del citoplasma y la aparición de brotes citoplasmáticos para producir los cuerpos apoptósicos. 5.200 ×. **c.** Cuerpos apoptósicos con fragmentos de núcleo, orgánulos y citoplasma, vistos con el microscopio electrónico. Estos cuerpos finalmente serán fagocitados por las células del sistema fagocítico mononuclear. 5.200 ×. (Gentileza del doctor Scott H. Kaufmann, Mayo Clinic.) **d.** En esta microfotografía óptica de la mucosa de un colon humano, están señalados los cuerpos apoptósicos (*AB*) dentro del epitelio simple de las células absortivas y caliciformes. *BM*, membrana basal. 750 ×.

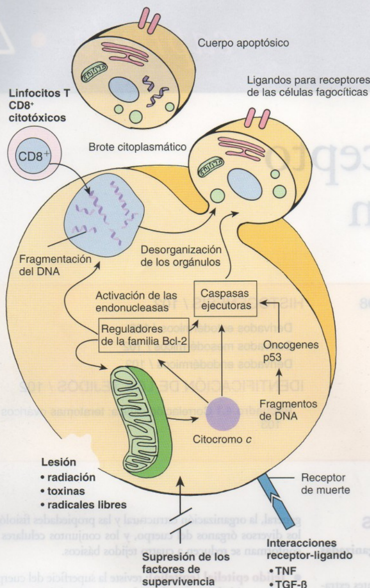


FIGURA 3.20 • **Representación esquemática de los mecanismos que conducen a la apoptosis.** Estímulos externos o internos pueden desencadenar la apoptosis por activación de la cascada enzimática de las caspasas. Muchos activadores externos actúan sobre la célula para iniciar señales que conducen a la apoptosis; obsérvese que el TNF y el TGF-β actúan a través de un "receptor de muerte." La liberación controlada de citocromo *c* desde las mitocondrias es un paso interno importante en la activación de la apoptosis.

cinas inflamatorias, como IL-1 e IL-8, que median reacciones inflamatorias intensas en el tejido circundante.

- **Necroptosis**. Es un mecanismo de muerte celular regulado, independiente de las caspasas, que puede inducirse en diferentes tipos celulares. Se inicia por la activación de los **receptores del factor de necrosis tumoral (TNFR o receptores de muerte)** y el **mecanismo de señalización de Fas**. Aunque ocurre en condiciones reguladas, la muerte celular necroptósica se caracteriza por los mismos elementos morfológicos que la muerte necrótica no regulada. La necrostatina 1 es un inhibidor específico de la necroptosis que disminuye de forma importante la lesión isquémica en los tejidos afectados.

Los estudios microscópicos de las células agónicas en el tejido permitieron comprobar que formas diferentes de muerte celular pueden ocurrir simultáneamente y que las células agónicas pueden compartir características de diferentes tipos de muerte celular.

capítulo • 4

Tejidos: concepto y clasificación

■ GENERALIDADES DE LOS TEJIDOS

Los tejidos son cúmulos o grupos de células organizadas para realizar una o más funciones específicas.

Con el microscopio óptico, las células y los componentes extracelulares que forman los diversos órganos del cuerpo exhiben modelos de organización reconocibles y, a menudo, característicos. Esta distribución organizada es un reflejo de los esfuerzos cooperativos de células que desempeñan una función particular. Por consiguiente, un conjunto organizado de células que funcionan de manera colectiva recibe el nombre de **tejido** (lat. *texere,* 'tejer').

Aunque con frecuencia se dice que la célula es la unidad funcional del organismo, en realidad los tejidos son los responsables del mantenimiento de las funciones corporales, gracias a los esfuerzos cooperativos de sus células individuales. Las células de un mismo tejido se comunican por medio de uniones intercelulares especializadas (uniones de hendidura o nexos, p. 131), lo cual facilita la colaboración entre ellas y permite que operen como una unidad funcional. Otros mecanismos que permiten que las células de un tejido dado funcionen de manera unificada son los receptores específicos de la membrana y las uniones de adhesión entre las células.

A pesar de sus estructuras y sus propiedades fisiológicas diferentes, todos los órganos están compuestos por sólo cuatro tipos básicos de tejidos.

El concepto de tejido proporciona una base para reconocer los muchos tipos celulares distintos del organismo y comprender como se interrelacionan. A pesar de las variaciones en el aspecto general, la organización estructural y las propiedades fisiológicas de los diversos órganos del cuerpo, y los conjuntos celulares que los conforman se reducen a cuatro tejidos básicos.

- **Tejido epitelial (epitelio)**: reviste la superficie del cuerpo, tapiza las cavidades corporales y forma las glándulas.
- **Tejido conjuntivo**: subyace o sustenta a los otros tres tejidos básicos, tanto en la estructura como en las funciones.
- **Tejido muscular**: está compuesto por células contráctiles y es responsable del movimiento.
- **Tejido nervioso**: recibe, transmite e integra información del medio externo y del medio interno para controlar las actividades del organismo.

Cada uno de estos tejidos básicos se define por un conjunto de características morfológicas generales o por distintas propiedades fisiológicas. A su vez, cada uno de ellos puede subdividirse de acuerdo con las características específicas de las diversas poblaciones celulares y de cualquier sustancia extracelular especial que hubiere.

En la clasificación de los tejidos básicos, se utilizan dos parámetros de definición diferentes. La base para definir los tejidos epitelial y conjuntivo es principalmente morfológica, mientras que los tejidos muscular y nervioso se definen específicamente por sus propiedades funcionales.

Además, los mismos parámetros sirven para la definición de las subclases de los tejidos. Por ejemplo, el tejido muscular se define por su función, pero a su vez se subclasifica en las categorías de liso y estriado, una distinción puramente morfológica, no funcional.

Otro tipo de tejido contráctil, el mioepitelio, funciona como el tejido muscular pero se designa típicamente como epitelio a causa de su ubicación.

Por estas razones, la clasificación de los tejidos no puede reducirse a una fórmula sencilla. Más bien se aconseja a los estudiantes que aprendan las características de las diferentes agrupaciones celulares que definen los cuatro tejidos básicos y sus subclases.

■ TEJIDO EPITELIAL

El tejido epitelial se caracteriza por la aposición estrecha de sus células y por presentarse en una superficie libre.

Las **células epiteliales**, tanto cuando se organizan en un solo estrato como cuando lo hacen en múltiples capas, siempre están ubicadas una junto a la otra. Además, por lo general, están adheridas entre sí por medio de uniones intercelulares especializadas que crean una barrera entre la superficie libre y el tejido conjuntivo contiguo. El **espacio intercelular** que hay entre las células epiteliales es mínimo y carece de estructura, excepto a la altura de las uniones intercelulares.

Una **superficie libre** es aquella a la que no se adhieren células ni elementos formes extracelulares, por ejemplo: la superficie externa del cuerpo, la cobertura de ciertas vísceras y el revestimiento de las cavidades corporales y de túbulos y conductos, tanto de los que comunican con el exterior como de los que no lo hacen. Entre las cavidades corporales y los conductos cerrados que no comunican con el exterior se encuentran las cavidades pleural, pericárdica y peritoneal, y el sistema cardiovascular. Todas estas estructuras están revestidas por un tejido epitelial.

Las subclasificaciones del tejido epitelial suelen tener su fundamento en la forma de las células y en la cantidad de capas o estratos celulares más que en las características funcionales. Las formas celulares son: plana (o escamosa), cúbica (o cuboide) y cilíndrica (o columnar). Con respecto a los estratos celulares, hay epitelios simples (una sola capa) y estratificados (más de una capa). En la Figura 4.1 se ven epitelios de dos sitios diferentes. Ambos son epitelios simples, o sea que solo tienen una capa de células de espesor. La principal diferencia entre los dos ejemplos radica en la forma de las células (unas son cúbicas y las otras son cilíndricas). En los dos epitelios, sin embargo, las células ocupan una posición superficial.

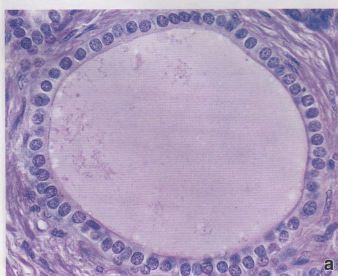
■ TEJIDO CONJUNTIVO

El tejido conjuntivo se define por su matriz extracelular.

A diferencia de lo que ocurre con las células epiteliales, las células del tejido conjuntivo están muy separadas unas de otras. Los espacios que quedan entre las células están ocupados por una sustancia producida por ellas. Esta sustancia que hay entre las células recibe el nombre de **sustancia intercelular** o **matriz extracelular**. La índole de las células y de la matriz varía según la función del tejido. En consecuencia, la subclasificación del tejido conjuntivo no sólo tiene en cuenta las células, sino también la composición y la organización de la matriz extracelular.

Un tipo de tejido conjuntivo hallado en asociación estrecha con la mayor parte de los epitelios es el **tejido conjuntivo laxo** (Fig. 4.2a). En efecto, es la variedad de tejido conjuntivo sobre la cual se apoya la mayoría de los epitelios. La matriz extracelular del tejido conjuntivo laxo contiene fibras colágenas de distribución laxa y células abundantes. Algunas de estas células, los fibroblastos, producen y mantienen la matriz extracelular. No obstante, la mayor parte de las células migran desde los vasos sanguíneos y desempeñan funciones relacionadas con el sistema inmunitario.

En cambio, en los sitios en los que sólo se necesita buena resistencia, las fibras colágenas son más abundantes y se disponen muy juntas. Además, las células son relativamente escasas y se limitan a la célula productora de fibras: el fibroblasto (Fig. 4.2b). Este tipo de tejido conjuntivo se conoce como **tejido conjuntivo denso**.



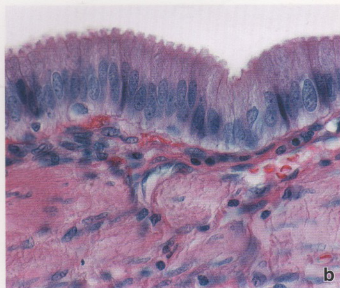
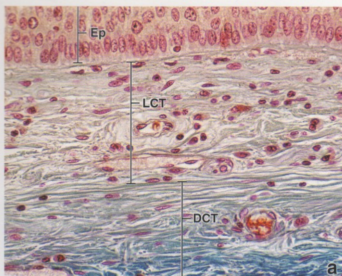


FIGURA 4.1 • Epitelios simples. a. Corte teñido con H-E de un conducto pancreático revestido por una sola capa de células epiteliales cúbicas contiguas. La superficie libre de las células está orientada hacia la luz; la superficie basal está en contacto con el tejido conjuntivo. 540×. **b.** Corte teñido con H-E en el que se ve la única capa de células epiteliales cilíndricas altas que tapizan la mucosa de la vesícula biliar. Obsérvese que las células son mucho más altas que las del revestimiento del conducto pancreático. La superficie libre de las células epiteliales está expuesta hacia la luz de la vesícula biliar, mientras que la superficie basal está en contacto con el tejido conjuntivo subyacente. 540×.



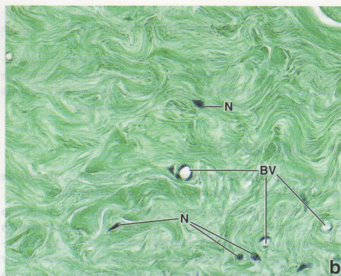


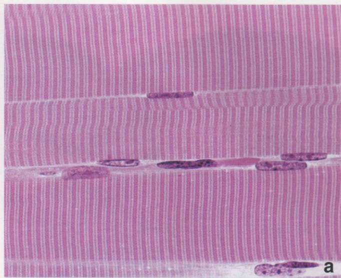
FIGURA 4.2 • **Tejidos conjuntivos laxo y denso. a.** Corte de la epiglotis teñido con Mallory-Azan en donde se ve la parte más profunda de su epitelio estratificado (*Ep*), el tejido conjuntivo laxo subyacente (*LCT*) y el tejido conjuntivo denso más profundo (*DCT*). Es típico que el tejido conjuntivo laxo contenga muchas células de varios tipos. El tamaño y la forma de los núcleos son variables. Los núcleos alargados pertenecen casi con seguridad a fibroblastos. Dado que el tejido conjuntivo denso contiene gruesos haces de colágeno, se tiñe con más intensidad con el colorante azul. Además, obsérvese la menor cantidad relativa de núcleos. 540×. **b.** Corte del tejido conjuntivo denso teñido con la técnica de Mallory que muestra una abundancia de fibras colágenas agrupadas en haces gruesos compactos. Los pocos núcleos (*N*) visibles pertenecen a los fibroblastos. La combinación de haces de fibras compactos y la escasez de células caracterizan al tejido conjuntivo denso. En este corte, también aparecen unos pocos vasos sanguíneos pequeños (*BV*). 540 ×.

Los tejidos óseo y cartilaginoso son otros dos tipos de tejidos conjuntivos especializados que se caracterizan por el material asociado con las fibras colágenas, es decir, el calcio (tejido óseo) y el hialuronano (tejido cartilaginoso). De nuevo, en estos dos casos, es la matriz extracelular la que define el tejido y no las células.

■ TEJIDO MUSCULAR

El tejido muscular se define según una propiedad funcional: la capacidad contráctil de sus células.

Las **células musculares** se caracterizan por la gran cantidad de las proteínas contráctiles actina y miosina en su citoplasma y por



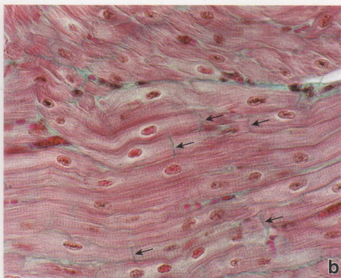


FIGURA 4.3 • **Tejido muscular. a.** Corte teñido con H-E de parte de tres fibras (células) musculares esqueléticas seccionadas longitudinalmente. Dos características notables de estas células alargadas grandes son las estriaciones transversales típicas y los múltiples núcleos ubicados en la periferia celular. 420 ×. **b.** Corte teñido con la técnica de Mallory en el cual se ven fibras musculares cardíacas que también exhiben estriaciones. Estas fibras están compuestas por células individuales mucho más pequeñas que las del músculo esquelético y que se unen extremo con extremo para formar las fibras largas. En este corte, la mayor parte de las fibras adoptan una distribución longitudinal. Esta distribución organizada, es decir, la disposición paralela de las fibras en el caso del tejido muscular, permite el esfuerzo colectivo en la realización de su función. La unión de las células contiguas está señalada por los discos intercalares (*flechas*). 420 ×.

organizarse de una manera particular en el tejido. Para que puedan formar una unidad contráctil eficaz, la mayor parte de las células musculares se agrupan en haces de aspecto definido que son fáciles de distinguir de los tejidos que los rodean. Las células musculares típicas son alargadas y se orientan con sus ejes mayores en la misma dirección (Fig. 4.3). La disposición de los núcleos también coincide con la orientación paralela de las células musculares.

Aunque la forma y la distribución de las células en los tipos musculares específicos (liso, esquelético y cardíaco) son bastante diferentes, todos los tipos de tejido muscular comparten una característica común: la mayor parte del citoplasma está formado por las proteínas contráctiles actina y miosina. Si bien estas proteínas son ubicuas en todas las células, sólo en las células musculares aparecen en una cantidad tan grande y en una disposición tan bien ordenada que su actividad contráctil puede producir el movimiento de un órgano completo o de todo un organismo.

TEJIDO NERVIOSO

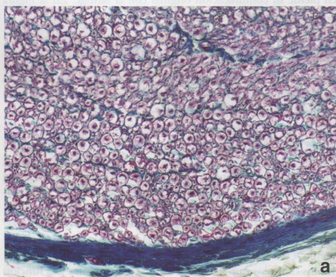
El tejido nervioso se compone de células nerviosas (neuronas) y de varias clases de células de sostén asociadas.

Si bien todas las células tienen propiedades eléctricas, las células nerviosas o **neuronas** están altamente especializadas para transmitir impulsos eléctricos de un sitio a otro del organismo y para integrar esos impulsos. Las neuronas reciben y procesan información que proviene del medio externo y del medio interno y pueden asociarse con receptores y órganos sensoriales específicos para realizar estas funciones. Las neuronas poseen dos tipos diferentes de prolongaciones a través de las cuales interaccionan con otras células nerviosas y con células epiteliales y musculares. Un solo **axón**, largo (a veces de más de un metro de longitud), transmite los impulsos que se alejan del **cuerpo** o **soma** neuronal, el cual contiene el núcleo de la célula. Las múltiples **dendritas** reciben impulsos y los transmiten hacia el soma de la neurona. (En los cortes histológicos suele ser imposible diferenciar los axones de las dendritas porque ambos poseen el mismo aspecto estructural). El axón termina en una unión nerviosa llamada **sinapsis**, en la cual los impulsos eléctricos se transfieren de una célula a la siguiente por la secreción de **neuromediadores (neurotransmisores)**. Estas sustancias químicas son liberadas en las sinapsis por una neurona para generar impulsos eléctricos en la neurona contigua.

En el sistema nervioso central (SNC), que comprende el encéfalo y la médula espinal, las células de sostén se denominan **células neurógliças** o **células de la neuroglia**. En el sistema nervioso periférico (SNP), que comprende los nervios y los ganglios nerviosos en el resto del organismo, las células de sostén son las **células de Schwann** o **células del neurilema** y las **células satélite**. Las células de sostén tienen varias funciones importantes. Separan las neuronas unas de otras, producen la vaina de mielina que aísla los axones y acelera la conducción en ciertos tipos de neuronas, realizan una fagocitosis activa para eliminar los detritos celulares y contribuyen a la barrera hematoencefálica en el sistema nervioso central.

En un corte histológico común teñido con hematoxilina y eosina (H-E), el tejido nervioso puede aparecer en la forma de un nervio, que está compuesto por una cantidad variable de prolongaciones neuronales junto con sus células de sostén (Fig. 4.4a). Los nervios se ven con suma frecuencia cortados longitudinal o transversalmente en el tejido conjuntivo laxo. Los somas neuronales en el SNP, incluido el sistema nervioso autónomo (SNA), aparecen en aglomeraciones llamadas **ganglios**, en los cuales están rodeados por células satélite (Fig. 4.4b).

Las neuronas y las células de sostén derivan del neuroectodermo que forma el tubo neural del embrión. El neuroectodermo se forma



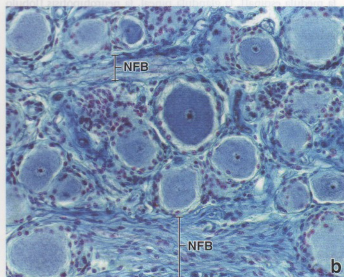


FIGURA 4.4 • **Tejido nervioso. a.** Corte de un nervio periférico teñido con la técnica de Mallory. El nervio está compuesto por una gran cantidad de axones (fibras nerviosas) mielínicos sostenidos por tejido conjuntivo. Aquí los axones se han seccionado transversalmente y aparecen como pequeños puntos rojos. El espacio claro que rodea los axones antes tenía mielina, la cual se disolvió y se perdió durante la preparación de la muestra. El tejido conjuntivo está teñido de azul y forma una red delicada alrededor de los axones mielínicos. Además, forma vainas alrededor de cada fascículo de axones y rodea la superficie externa del nervio en su totalidad. 270 ×. **b.** Corte de un ganglio nervioso teñido con Azan para ver los grandes somas neuronales esferoidales y los núcleos de las pequeñas células satélite que rodean a las neuronas. Los axones de estas neuronas ganglionares no están mielinizados y aparecen como fascículos de fibras nerviosas (*NFB*) entre las aglomeraciones de somas neuronales. 270 ×.

por invaginación de una capa epitelial, el ectodermo dorsal del embrión. Algunas células del tejido nervioso, como las **células ependimarias** y las células de los plexos coroideos del SNC, retienen las funciones absortivas y secretoras características de las células epiteliales.

■ HISTOGÉNESIS

En el comienzo del desarrollo embrionario, durante la fase de gastrulación, se forma un **embrión trilaminar** (disco embrionario trilaminar). Las tres capas germinales comprenden el **ectodermo**, el **mesodermo** y el **endodermo**, los cuales dan origen a todos los tejidos y los órganos.

Derivados ectodérmicos

El **ectodermo** es la más externa de las tres capas germinales. Los derivados del ectodermo pueden dividirse en dos clases principales: los derivados del ectodermo de superficie y los derivados del neuroectodermo.

El **ectodermo de superficie** da origen a las estructuras siguientes:

- **epidermis** y sus anexos (pelo, uñas, glándulas sudoríparas, glándulas sebáceas y el parénquima y los conductos de las glándulas mamarias).
- **epitelios de la córnea** y **epitelio del cristalino** del ojo,
- **órgano del esmalte** y el **esmalte dentario**,
- componentes del **oído interno**,
- **adenohipófisis** (lóbulo anterior de la hipófisis) y
- mucosa de la **cavidad bucal** y de la porción distal del **conducto anal**.

El **neuroectodermo** da origen a:

- el **tubo neural** y sus derivados (**sistema nervioso central** con el epéndimo [epitelio que reviste las cavidades del encéfalo y de la médula espinal], la glándula pineal, la neurohipófisis [lóbulo posterior de la glándula pituitaria] y el epitelio sensorial del ojo, del oído y de la nariz),
- la **cresta neural** y sus derivados (componentes del **sistema nervioso periférico**, como los ganglios craneales, espinales y autónomos, los nervios periféricos y las células de Schwann; las células de la neuroglia [astrocitos y oligodendrocitos]; las células cromafines [medulares] de la glándula suprarrenal; las células endocrinas [*APUD* = *amine precursor uptake and decarboxylation*, células que captan y descarboxilan precursores amínicos] del sistema neuroendocrino difuso; los melanoblastos, que son los precursores de los melanocitos; el mesénquima cefálico y sus derivados [como los arcos faríngeos que contienen músculos, tejido conjuntivo, nervios y vasos]; los odontoblastos y el epitelio posterior de la córnea, así como el endotelio vascular).

Derivados mesodérmicos

El **mesodermo** es la capa intermedia de las tres capas germinales primarias del embrión y da origen a las siguientes estructuras:

- **tejido conjuntivo**, incluido el tejido conjuntivo embrionario (mesénquima), el tejido conjuntivo del adulto (tejido conjuntivo laxo y denso) y los tejidos conjuntivos especializados (tejidos cartilaginoso, óseo, adiposo, sanguíneo y hematopoyético), así como el tejido linfático,
- **tejido muscular estriado** y **tejido muscular liso**,
- **corazón**, **vasos sanguíneos** y **vasos linfáticos** –incluido su revestimiento endotelial–,
- **bazo**,
- **riñones** y **gónadas** (ovarios y testículos) con las vías genitales y sus derivados (uréteres, trompas uterinas, útero, conducto deferente),
- **mesotelio**, el revestimiento epitelial de las cavidades pericárdica, pleural y peritoneal, y
- la **corteza suprarrenal**.

Derivados endodérmicos

El **endodermo** (o entodermo) es la más interna de las tres capas germinales. En el embrión inicial, forma la pared del intestino y da origen a los componentes epiteliales o al revestimiento interno de los órganos que se originan a partir del tubo digestivo primitivo. Los derivados del endodermo comprenden:

- **epitelio del tubo digestivo** (con excepción del epitelio de la cavidad bucal y de la región distal del conducto anal, que es de origen ectodérmico),
- **epitelio de las glándulas digestivas extramurales** (p. ej., hígado, páncreas y vesícula biliar),
- **revestimiento epitelial de la vejiga urinaria** y de la mayor parte de la **uretra**,
- **epitelio del sistema respiratorio**,
- componentes epiteliales de las **glándulas tiroides** y **paratiroides** y del **timo**,
- epitelio de las **amígdalas** y
- **epitelio de revestimiento de la cavidad timpánica** y **de la trompa auditiva** (**de Eustaquio**).

Las glándulas tiroides y paratiroides se desarrollan como invaginaciones epiteliales de la pared de la faringe que luego pierden su comunicación con ella. De modo similar, el timo se origina a partir del epitelio faríngeo, crece dentro del mediastino y, al final, también pierde su comunicación original con la faringe. En la Figura 4.5, se reseñan los derivados de las tres capas germinales.

■ IDENTIFICACION DE LOS TEJIDOS

El reconocimiento de los tejidos tiene su fundamento en la presencia de componentes celulares específicos y en las relaciones específicas entre las células.

Si se tienen en cuenta estos pocos conceptos básicos en lo que se refiere a los cuatro tejidos fundamentales, el examen y la interpretación de los preparados histológicos serán más fáciles de realizar. El primer objetivo es reconocer a qué grupo de células pertenece un tejido y determinar qué características especiales presenta. ¿Las células revisten una superficie? ¿Están en contacto directo con sus vecinas o se encuentran separadas por una sustancia definida? ¿Pertenecen a algún grupo con propiedades especiales, como los del músculo o los nervios?

En los capítulos que siguen, se estudia la estructura y la función de cada uno de los tejidos fundamentales. Es importante tomar en cuenta que, al centrar la atención en un único tejido específico, de alguna manera estamos separando artificialmente los tejidos que forman los distintos órganos. No obstante, sólo después de conocer a fondo cada uno de los tejidos básicos y sus subtipos es posible comprender y apreciar la histología de los diversos órganos que forman el cuerpo humano y los medios por los cuales ellos establecen unidades funcionales y operan como sistemas integrados.

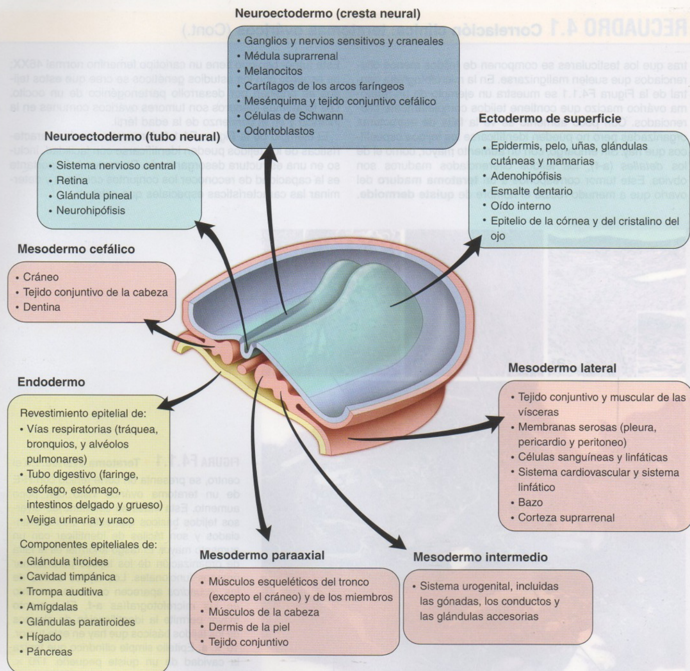


FIGURA 4.5 • **Derivados de las tres capas germinales.** El esquema ilustra los derivados de las tres capas germinales: ectodermo, mesodermo y endodermo. (Basado en Moore KL, Persaud TVN. *The Developing Human, Clinically Oriented Embryology*. Philadelphia: WB Saunders, 1998.)

• RECUADRO 4.1 Correlación clínica: teratomas ováricos

Es de interés clínico que, en ciertas condiciones, pueda ocurrir una diferenciación anómala. La mayor parte de los tumores derivan de las células que se originan a partir de una sola capa de células germinales. Sin embargo, si las células del tumor surgen de las células madre pluripotenciales su masa puede contener células que se diferencian y se parecen a células derivadas de las tres capas germinales. El resultado es la formación de un tumor que contiene diversos tejidos maduros dispuestos de una manera desorganizada. Estos tumores se conocen como **teratomas**. Dado que las células madre pluripotenciales se encuentran primariamente en las gónadas, los teratomas casi siempre ocurren en estos órganos. En el ovario estos tumores suelen desarrollarse hasta formar masas sólidas con las características de los tejidos básicos maduros. Aunque los tejidos no forman sistemas funcionales, con frecuencia se ven estructuras similares a órganos, es decir, dientes, pelo, epidermis, segmentos de intestino, etc. Los teratomas también pueden aparecer en el testículo, pero en este órgano son muy poco frecuentes. Además, los teratomas ováricos suelen ser benignos, mien-

RECUADRO 4.1 Correlación clínica: teratomas ováricos (Cont.)

tras que los testiculares se componen de tejidos menos diferenciados que suelen malignizarse. En la microfotografía central de la Figura F4.1.1 se muestra un ejemplo de un teratoma ovárico macizo que contiene tejidos completamente diferenciados. Con poco aumento se ve la falta de estructuras organizadas pero no pueden identificarse los tejidos específicos que hay. Sin embargo, con un aumento mayor, como el de los *detalles* (**a-f**), los tejidos diferenciados maduros son obvios. Este tumor corresponde a un **teratoma maduro** del ovario que a menudo recibe el nombre de **quiste dermoide**.

Este tumor benigno tiene un cariotipo femenino normal 46XX; de acuerdo con los estudios genéticos se cree que estos tejidos se originan por desarrollo partenogénico de un oocito. Los teratomas maduros son tumores ováricos comunes en la infancia y en el comienzo de la edad fértil.

El ejemplo de la Figura F4.1.1 demuestra que las características de los tejidos pueden identificarse con facilidad, incluso en una estructura desorganizada. De nuevo, lo importante es la capacidad de reconocer los conjuntos celulares y determinar las características especiales que exhiben.

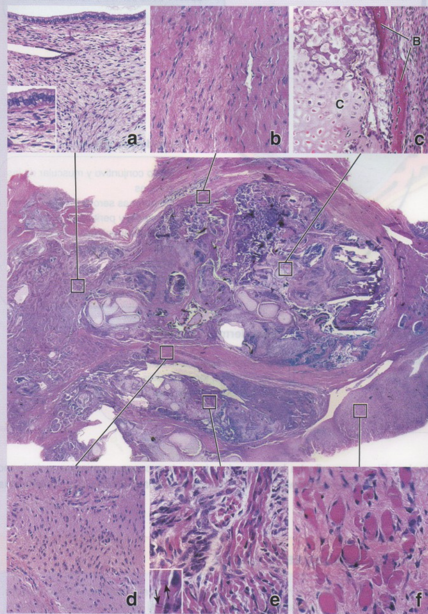


FIGURA F4.1.1 • **Teratoma ovárico.** En el centro, se presenta un corte teñido con H-E de un teratoma ovárico visto con poco aumento. Esta masa se compone de diversos tejidos básicos que están bien diferenciados y son fáciles de identificar con un aumento mayor. El rasgo anormal es la falta de organización de los tejidos para formar órganos funcionales. Los tejidos dentro de los *recuadros* aparecen con más aumento en las microfotografías **a-f**. El aumento mayor permite la identificación de algunos de los tejidos básicos que hay en este tumor. 10 ×. **a.** Epitelio simple cilíndrico que tapiza la cavidad de un quiste pequeño. 170 ×. Detalle. Aumento mayor del epitelio y del tejido conjuntivo subyacente. 320 ×. **b.** Tejido conjuntivo denso modelado que forma una estructura semejante a un tendón. 170 ×. **c.** Región que contiene cartílago hialino (*C*) y trabéculas óseas en formación (*B*). 170 ×. **d.** Tejido encefálico con células de la neuroglia. 170 ×. **e.** Fibras musculares cardíacas. 220 ×. Detalle. Aumento mayor para ver los discos intercalares (*flechas*). 320 × **f.** Fibras musculares esqueléticas en corte transversal. 220 ×.

capítulo 5

El tejido epitelial

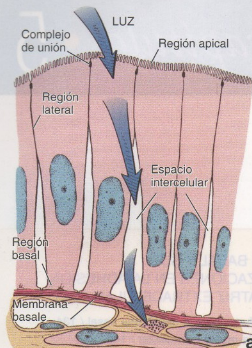
GENERALIDADES DE LA ESTRUCTURA Y DE LA FUNCIÓN EPITELIAL

El tejido epitelial tapiza la superficie del cuerpo, reviste las cavidades corporales y forma glándulas.

El **epitelio** es un tejido avascular que está compuesto por células que recubren las **superficies externas del cuerpo** y revisten las **cavidades internas cerradas** (incluido el sistema vascular) y los **"tubos"** que comunican con el exterior (sistemas digestivo, espiratorio y genitourinario). El epitelio también forma la **porción secretora (parénquima) de las glándulas** y sus conductos excretores. Además, células epiteliales especializadas funcionan como **receptores sensoriales** (olfato, gusto, oído y visión).

Las células que integran los epitelios poseen tres características principales:

- Están dispuestas muy cerca unas de otras y se adhieren entre sí por medio de moléculas de adhesión célula-célula específicas, que forman **uniones intercelulares** especializadas (Fig. 5.1).
- Tienen polaridad morfológica y funcional, lo cual significa que las diferentes funciones se asocian con tres regiones superficiales de morfología distinta: la **superficie libre o región apical**, la **región lateral** y la **región basal**. Las propiedades de cada región están determinadas por lípidos específicos y proteínas integrales de la membrana.
- Su superficie basal está adherida a una **membrana basal** subyacente, que es una capa de material acelular, con proteínas y polisacáridos abundantes, demostrable con el microscopio óptico mediante el uso de técnicas histoquímicas (véase la Fig. 1.2, p. 6).



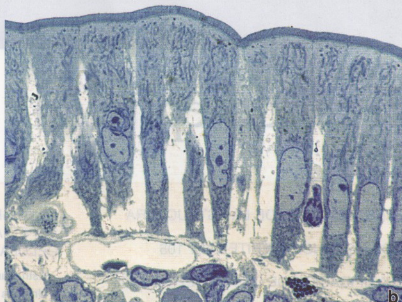


FIGURA 5.1 • **Diagrama de células epiteliales absortivas del intestino delgado. a.** En el diagrama se indican las tres regiones de una célula epitelial típica. El complejo de unión provee adhesión entre las células contiguas y separa el espacio luminal del espacio intercelular, con lo que limita el movimiento de líquido entre la luz y el tejido conjuntivo subyacente. El sentido del movimiento del líquido durante la absorción (*flechas*) es desde la luz intestinal hacia el interior de las células, desde allí hacia el espacio intercelular a través de la membrana celular lateral y finalmente hacia el tejido conjuntivo después de haber atravesado la membrana basal. **b.** En esta microfotografía de un corte fino de una muestra incluida en plástico y teñida con azul de toluidina de un epitelio intestinal, se ve que las células están activamente dedicadas al transporte de líquido. Al igual que en el diagrama contiguo, los espacios intercelulares son prominentes, lo cual es un reflejo del paso de líquido hacia estos espacios antes de entrar en el tejido conjuntivo subyacente. 1.250 ×.

En ciertos casos las células epiteliales carecen de una superficie libre.

En algunos sitios, las células se agrupan muy juntas unas con respecto a otras, pero carecen de superficie libre. Aunque la aposición estrecha de estas células y la presencia de una membrana basal permiten clasificarlas como epitelio, la falta de una superficie libre basta para que algunos autores designen *tejido epitelioide* a este conjunto celular. No obstante, en su citoplasma hay filamentos intermedios de citoqueratina, característicos de las células epiteliales. Esta disposición celular es típica en la mayoría de las glándulas endocrinas, como las células intersticiales de Leydig del **testículo** (Lámina 3, p. 156), las células luteínicas del **ovario**, los islotes de Langerhans del **páncreas**, el parénquima de la **glándula suprarrenal** y el lóbulo anterior de la **hipófisis**. **En cambio, son verdaderas células epitelioides los macrófagos del tejido conjuntivo cuando, en respuesta a ciertos tipos de lesiones e infecciones, aumentan de tamaño y se acumulan muy juntos para adquirir un aspecto epitelial. Son epitelioides porque se parecen a las células epiteliales, pero en realidad pertenecen al tejido conjuntivo.**

Los epitelios crean una barrera selectiva entre el medio externo y el tejido conjuntivo subyacente.

Los epitelios de revestimiento forman una lámina celular continua que separa el tejido conjuntivo subyacente del medio externo, de las cavidades internas o del tejido conjuntivo líquido de los vasos como la sangre y la linfa. Entre otras funciones, este revestimiento epitelial sirve como **barrera selectiva** capaz de facilitar o inhibir el intercambio de sustancias específicas entre el medio externo (o las cavidades corporales) y el compartimiento de tejido conjuntivo subyacente.

■ CLASIFICACIÓN DE LOS EPITELIOS

La clasificación tradicional de los epitelios es descriptiva y tiene su fundamento en dos factores: la cantidad de estratos celulares y la forma de las células más superficiales. La terminología, por consiguiente, es un reflejo sólo de la estructura y no de la función.

Así, el epitelio se divide en:

- **simple**, cuando tiene un solo estrato celular de espesor y
- **estratificado**, cuando posee dos estratos celulares o más.

Las células individuales que componen un epitelio se describen como sigue:

- **planas** (o escamosas), cuando el ancho y la profundidad de la célula son mucho mayores que su altura,
- **cúbicas** (o cuboides), cuando el ancho, la altura y la profundidad son más o menos iguales y
- **cilíndricas** (o columnares), cuando la altura de las células es apreciablemente mayor que las otras dimensiones (con frecuencia, se utiliza el nombre de **cilíndrico bajo** para designar epitelios cuyas células tienen una altura que apenas excede sus otras dimensiones).

De esta forma, al tener en cuenta la cantidad de los estratos celulares (epitelio simple o estratificado) y el aspecto morfológico de las células más superficiales (plano, cúbico o cilíndrico) resulta sencillo clasificar las diversas configuraciones del tejido epitelial. Las células en algunas glándulas exocrinas son más o menos **piramidales** y sus regiones apicales están orientadas hacia la luz. A pesar de esto, se clasifican en cúbicas o cilíndricas, según su altura en relación con el ancho de la base celular.

En un **epitelio estratificado**, la forma y la altura de las células suelen variar de un estrato a otro, pero *sólo la forma de las células que integran la capa más superficial sirve para la clasificación del epitelio.* Por ejemplo, el epitelio estratificado plano se compone de más de una capa celular y el estrato más superficial contiene células aplanadas o escamosas.

En algunos casos, un tercer factor (**la especialización de la región celular apical**) puede añadirse a este sistema de clasificación. Por ejemplo, algunos epitelios simples cilíndricos se clasifican en simples cilíndricos ciliados cuando la región celular apical contiene cilios. El mismo principio se aplica al epitelio estratificado plano, en el cual las células más superficiales pueden estar queratinizadas o no queratinizadas. Así, la epidermis se designa como un epitelio estratificado plano queratinizado porque su superficie libre tiene células queratinizadas.

El epitelio seudoestratificado y el epitelio de transición son clasificaciones especiales de epitelios.

Dos categorías especiales del epitelio son el seudoestratificado y el de transición.

- **Epitelio seudoestratificado**. Algunas de las células de este epitelio de aspecto estratificado no alcanzan la superficie libre, pero todas se apoyan sobre la membrana basal (Lámina 2, p. 154). Por consiguiente, en realidad es un **epitelio simple** con aspecto estratificado. La distribución del epitelio seudoestratificado en el organismo es limitada. Además, con frecuencia resulta difícil discernir si todas las células toman contacto con la membrana basal. Por estas razones, la identificación del epitelio seudoestratificado suele depender del conocimiento de dónde se le encuentra normalmente.
- **Epitelio de transición (urotelio)** es una designación aplicada al epitelio que reviste las vías urinarias y se extiende desde los cálices menores del riñón hasta el segmento proximal de la uretra. El urotelio es un **epitelio estratificado** con características morfológicas específicas que le permiten distenderse (Lámina 3, p. 156). Este epitelio se describe en el capítulo 20.

Las configuraciones celulares de los diversos tipos de epitelios y su nomenclatura correcta se ilustran en el Cuadro 5.1.

El endotelio y el mesotelio son epitelios simples planos que tapizan los vasos y las cavidades corporales, respectivamente.

En ciertos sitios los epitelios reciben nombres específicos:

- **Endotelio** es el revestimiento epitelial de los vasos sanguíneos y linfáticos.
- **Mesotelio** es el epitelio que tapiza las paredes y el contenido de las cavidades cerradas del cuerpo; o sea, de las cavidades abdominal, pericárdica y pleural (Lámina 1, p. 152).

Tanto el endotelio como el mesotelio casi siempre son epitelios simples planos. Hay una excepción en las **vénulas poscapilares** de ciertos órganos linfáticos, en las cuales el endotelio es cúbico. Estas vénulas se conocen como **vénulas de endotelio alto (HEV =** h*igh endothelial* v*enules*). Otra excepción se halla en el bazo, en el cual las células endoteliales de los sinusoides venosos tienen forma alargada y se disponen como las duelas de un barril.

Las diversas funciones epiteliales pueden comprobarse en los diferentes órganos del cuerpo.

Un epitelio dado puede tener una función o más, según la actividad de los tipos celulares que contenga:

- **secreción**, como en el epitelio simple cilíndrico del estómago y de las glándulas gástricas,
- **absorción**, como en el epitelio simple cilíndrico del intestino y el epitelio simple cúbico de los túbulos contorneados proximales del riñón,
- **transporte**, como en el transporte de materiales o células sobre la superficie de un epitelio por el movimiento ciliar o el transporte de materiales a través de un epitelio desde el tejido conectivo o hacia él,
- **protección**, como en el epitelio estratificado plano queratinizado de la piel (epidermis) y el epitelio de transición de la vejiga urinaria y
- **función receptora**, para recibir y transducir estímulos externos, como en los corpúsculos gustativos de la lengua, el epitelio olfatorio de la mucosa nasal y la retina del ojo.

Es típico que los epitelios que intervienen en la secreción o absorción sean simples o, en unos pocos casos, seudoestratificados. La altura de las células con frecuencia es un reflejo del grado de actividad secretora o absortiva. Los epitelios simples planos son compatibles con un ritmo acelerado de transporte transepitelial. La estratificación del epitelio suele correlacionarse con impermeabilidad transepitelial. Por último, en algunos epitelios seudoestratificados, las células basales son las precursoras (células madre) que dan origen a las células maduras funcionales del epitelio, con lo cual se equilibra el recambio celular.

POLARIDAD CELULAR

Las células epiteliales exhiben una **polaridad** bien definida. Tienen una **región apical**, una **región lateral** y una **región basal**. Con cada superficie celular hay asociadas características bioquímicas específicas. Estas características y la disposición geométrica de las células en el epitelio determinan la polaridad funcional de las tres regiones celulares.

La región apical siempre está orientada hacia la superficie externa o la luz de una cavidad o un tubo. La región lateral está en contacto con las células contiguas y se caracteriza por las adhesiones especializadas que posee. La región basal se apoya sobre la membrana basal y fija la célula al tejido conjuntivo subyacente.

El mecanismo molecular que establece la polaridad en las células epiteliales es necesario en primer lugar para crear una barrera totalmente funcional entre las células contiguas. Los complejos de unión (que se comentan más adelante en este capítulo) se forman en las regiones apicales de las células epiteliales. Estos sitios de adhesión especializados no sólo son responsables de la fijación firme entre las células, sino que también permiten que el epitelio regule los movimientos paracelulares de solutos a favor de sus gradientes electroosmóticos. Además, los complejos de unión separan la región apical de la membrana plasmática de las regiones basal y lateral y les permiten especializarse y reconocer diferentes señales moleculares.

CUADRO 5.1 Epitelios de revestimiento

Clasificación	Algunas ubicaciones típicas	Funciones principales
Simple plano	Sistema vascular (endotelio) Cavidades corporales (mesotelio) Cápsula de Bowman (riñón) Alvéolos respiratorios (pulmón)	Intercambio, barrera en el sistema nervioso central Intercambio y lubricación Barrera Intercambio
Simple cúbico	Conductos pequeños de glándulas exocrinas Superficie del ovario (epitelio "germinativo") Túbulos renales	Absorción, conducción Barrera Absorción y secreción
Simple cilíndrico	Intestino delgado y colon Estómago (superficie y glándulas de la mucosa) Vesícula biliar	Absorción y secreción Secreción Absorción
Seudoestratificado	Tráquea y árbol bronquial Conducto deferente Conductillos eferentes del epidídimo	Secreción, conducción Absorción, conducción
Estratificado plano	Epidermis Cavidad bucal y esófago Vagina	Barrera, protección
Estratificado cúbico	Conductos de glándulas sudoríparas Conductos grandes de las glándulas exocrinas Unión anorrectal	Barrera, conducción
Estratificado cilíndrico	Los conductos más grandes de las glándulas exocrinas Unión anorrectal	Barrera, conducción
De transición (urotelio)	Cálices renales Uréteres Vejiga Uretra	Barrera, distensibilidad

• RECUADRO 5.1 Correlación clínica: metaplasia epitelial

La **metaplasia epitelial** consiste en la conversión reversible de un tipo celular epitelial maduro en otro. En general, la metaplasia es una respuesta de adaptación a fuerzas mecánicas, a la inflamación crónica o a otros estímulos anormales. Las células originales se sustituyen por células que están mejor adaptadas al medio nuevo y son más resistentes a los efectos de los estímulos anormales. La metaplasia es el resultado de la reprogramación de las células madre epiteliales que modifican el patrón de expresión de sus genes.

La más común de las **metaplasias epiteliales es la escamosa** o **columnoescamosa** y ocurre en el epitelio glandular, en el cual las células cilíndricas (columnares) son reemplazadas por un epitelio estratificado plano (escamoso). Por ejemplo, la **metaplasia escamosa** ocurre con frecuencia en el epitelio seudoestratificado de la tráquea y de los bronquios en respuesta a la exposición prolongada al humo del cigarrillo. También surge en el conducto endocervical de mujeres con infecciones locales crónicas. En este ejemplo, el epitelio simple cilíndrico del conducto endocervical es reemplazado por epitelio estratificado plano no queratinizado (Fig. F5.1.1). Además, la metaplasia escamosa se detecta en el urotelio (epitelio de transición) y se asocia con parasitosis crónicas, como la esquistosomiasis.

También puede producirse una metaplasia epitelial **escamocolumnar**. Por ejemplo, como consecuencia del reflujo gastroesofágico (esófago de Barrett), el epitelio estratificado plano no queratinizado del segmento inferior del esófago puede sufrir la transformación metaplásica en un epitelio simple cilíndrico de tipo intestinal con células caliciformes.

La metaplasia suele ser un fenómeno reversible; y si el estímulo que la causó se elimina, los tejidos retornan a su patrón normal de diferenciación. Si los estímulos anormales persisten por un tiempo prolongado, las células metaplásicas escamosas pueden transformarse en un carcinoma de células escamosas. Los cánceres del pulmón, del cuello uterino y de la vejiga con frecuencia tienen su origen en un epitelio metaplásico escamoso. La metaplasia escamocolumnar puede dar origen a **adenocarcinomas** (cánceres epiteliales glandulares).

Cuando se diagnostica una metaplasia, los esfuerzos médicos deben estar orientados a la supresión del estímulo patógeno (p. ej., suspensión del hábito de fumar, erradicación de los agentes infecciosos, etc.) y a la vigilancia del sitio metaplásico para asegurarse de que no comiencen a desarrollarse alteraciones cancerosas.

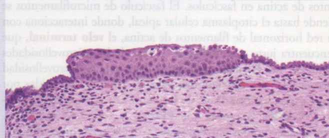


FIGURA F5.1.1 • Metaplasia escamosa del cuello uterino. Microfotografía de la superficie mucosa de un conducto endocervical tapizada por epitelio simple cilíndrico. Obsérvese que el centro de la imagen está ocupado por un islote de epitelio estratificado plano. Este epitelio metaplásico está rodeado a ambos lados por epitelio simple cilíndrico. Dado que la metaplasia se desencadena por la reprogramación de las células madre, las células escamosas metaplásicas tienen las mismas características que las del epitelio estratificado plano normal. 240 ×. (Gentileza de la doctora Fabiola Medeiros.)

■ LA REGIÓN APICAL Y SUS MODIFICACIONES

En muchas células epiteliales, la **región apical** tiene modificaciones estructurales especiales en su superficie para poder realizar funciones específicas. Además, la región apical puede contener enzimas (p. ej., hidrolasas), canales iónicos y proteínas transportadoras (p. ej., transportadores de glucosa) de carácter específico.

Las modificaciones estructurales de la superficie son:

- **microvellosidades**, prolongaciones citoplasmáticas que contienen un centro de filamentos de actina,
- **estereocilios (estereovellosidades)**, microvellosidades de una longitud poco habitual y
- **cilios**, prolongaciones citoplasmáticas que contienen haces de microtúbulos.

Microvellosidades

Las microvellosidades son prolongaciones citoplasmáticas digitiformes en la superficie apical de la mayoría de las células epiteliales.

Como se comprueba con el microscopio electrónico (ME), las **microvellosidades** tienen un aspecto muy variable. En algunos tipos celulares, las microvellosidades son proyecciones cortas e irregulares que parecen brotes de la superficie. En otros, son prolongaciones altas, uniformes y muy juntas que aumentan mucho la extensión de la superficie celular libre. En general, la cantidad y la forma de las microvellosidades de un tipo celular dado se correlacionan con su capacidad absortiva. Así, las células que principalmente transportan líquidos y absorben metabolitos poseen muchas microvellosidades altas muy juntas. Las células en las que el transporte transepitelial es menos activo tienen microvellosidades más pequeñas y de forma más irregular.

En los epitelios que transportan líquidos (p. ej., el del intestino y el de los túbulos renales), con el microscopio óptico es fácil ver un borde distintivo de estriaciones verticales en la superficie apical de la célula que corresponde a las microvellosidades (en una cifra asombrosa de unas 15.000) dispuestas en forma paralela y muy juntas. En las células absortivas intestinales, esta estructura superficial originalmente se denominó **chapa estriada**; en las células de los túbulos renales se llama **ribete en cepillo**. Cuando no se comprueban modificaciones aparentes de la superficie con el microscopio

óptico, las microvellosidades, si las hay, suelen ser cortas y poco abundantes; por ello, pueden pasar inadvertidas en la microscopia óptica. Las variaciones de las microvellosidades en los diversos tipos de epitelios se ilustran en la Figura 5.2. Las microvellosidades del epitelio intestinal (chapa estriada) son las que están mejor organizadas y su aspecto es aún más uniforme que el de las que forman el ribete en cepillo de las células renales.

La estructura interna de las microvellosidades consiste en un centro de filamentos de actina vinculados por varias proteínas que establecen fascículos mediante la formación de enlaces cruzados.

Las **microvellosidades** contienen un centro conspicuo formado por unos 20 a 30 **filamentos de actina** (microfilamentos). Sus extremos plus (+) están fijados a la **villina**, una proteína de 95 kDa que está ubicada en la punta de la microvellosidad y reúne los filamentos de actina en fascículos. El fascículo de microfilamentos se extiende hasta el citoplasma celular apical, donde interacciona con una red horizontal de filamentos de actina, el **velo terminal**, que se encuentra justo por debajo de la base de las microvellosidades (Fig. 5.3a). Los filamentos de actina dentro de la microvellosidad tienen enlaces cruzados con intervalos de 10 nm establecidos por otras **proteínas formadoras de fascículos de actina** como la **fascina** (57 kDa), la **espina** (30 kDa) y la **fimbrina** (68 kDa). Estos enlaces cruzados proveen sostén y rigidez a las microvellosidades. Además, el centro de filamentos de actina está asociado con la **miosina I**, una molécula que fija estos filamentos a la membrana plasmática de la microvellosidad. La adición de la villina a las células epiteliales que proliferan en los cultivos induce la formación de microvellosidades en la superficie apical libre.

El **velo terminal** está compuesto por **filamentos de actina** estabilizados por **espectrina** (468 kDa), que también sirve para fijarlo a la membrana celular apical (Fig. 5.3b). La presencia de **miosina II** y de **tropomiosina** en el velo terminal explica su capacidad contráctil; estas proteínas disminuyen el diámetro de la región apical de la célula para que las microvellosidades, cuyos centros rígidos de actina están anclados en el velo terminal, se separen y así aumente el espacio intermicrovelloso.

En el Cuadro 5.2, se reseñan las características estructurales y funcionales de las microvellosidades.

Estereocilios

Los estereocilios son microvellosidades inmóviles de una longitud extraordinaria.

Los **estereocilios** no están muy difundidos entre los epitelios. En realidad, están limitados al **epidídimo**, al segmento proximal del **conducto deferente** del sistema genital masculino y a las **células sensoriales (ciliadas) del oído interno**. Se comentan en esta sección porque esta modificación infrecuente de la superficie apical tradicionalmente se trata como una entidad estructural separada.

Los **estereocilios** de las vías espermáticas son prolongaciones muy largas que se extienden desde la superficie apical de la célula y facilitan la absorción. Entre sus características singulares se encuentran una protrusión celular apical desde la cual se originan y porciones pedunculares gruesas que están interconectadas por puentes citoplasmáticos. Como la microscopia electrónica permite comprobar que su estructura interna es la de microvellosidades de una longitud poco común, algunos histólogos hoy usan el término **estereovellosidades** (Fig. 5.4a). Vistas con el microscopio óptico, estas

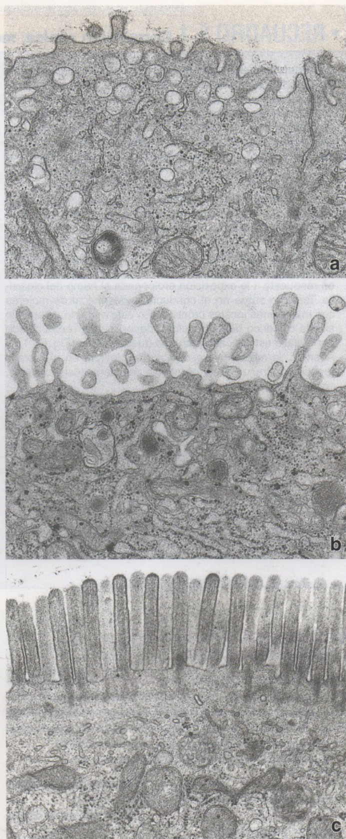


FIGURA 5.2 • **Microfotografías electrónicas que ilustran las variaciones de las microvellosidades en distintos tipos celulares. a.** Célula epitelial de una glándula endometrial: microvellosidades pequeñas. **b.** Sincitiotrofoblasto de la placenta: microvellosidades irregulares y ramificadas. **c.** Célula absortiva intestinal: muchas microvellosidades uniformes y de distribución regular. Todas las fotos en 20.000 ×.

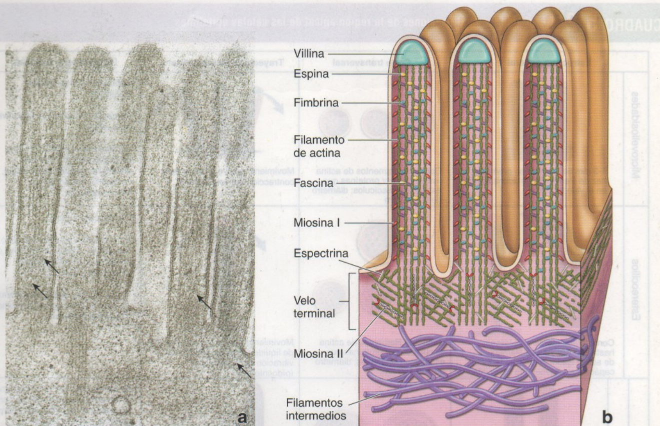


FIGURA 5.3 • Estructura molecular de las microvellosidades. a. Aumento mayor de las microvellosidades de la Figura 5.2c. Obsérvese la presencia en las microvellosidades de filamentos de actina (*flechas*) que se extienden hacia el velo terminal del citoplasma apical. 80.000 ×. **b.** Representación esquemática de la estructura molecular de las microvellosidades y de la ubicación de las proteínas específicas (fimbrina, espina y fascina) que determinan que los filamentos de actina se organicen en fascículos. Nótese la distribución de la miosina I dentro de las microvellosidades y de la miosina II en el velo terminal. Las moléculas de espectrina estabilizan los filamentos de actina dentro del velo terminal y los fijan en la membrana plasmática apical.

prolongaciones a menudo se parecen a las cerdas de una brocha, dada la manera en que se reúnen en haces puntiagudos.

Al igual que las microvellosidades, los estereocilios están sostenidos por fascículos internos de **filamentos de actina** que están vinculados por medio de **fimbrina**. Los extremos plus (+) de los filamentos de actina están orientados hacia la punta de los estereocilios, y los extremos minus (–) lo están hacia la base. Esta organización del centro de actina comparte muchos principios arquitecturales con las microvellosidades, pero puede alcanzar una longitud de hasta 120 μm.

Los estereocilios se desarrollan a partir de microvellosidades por la adición lateral de microfilamentos al fascículo de actina así como por el alargamiento de los filamentos de actina. Pero a diferencia de lo que ocurre con las microvellosidades, una proteína fijadora de actina de 80 kDa asociada con la membrana plasmática, la **ezrina**, fija los filamentos a la membrana de los estereocilios. Los pedúnculos de los estereocilios y las protrusiones celulares apicales contienen la proteína formadora de puentes cruzados **actinina α** (Fig. 5.4b). Una diferencia llamativa entre las microvellosidades y los estereocilios, además del tamaño y el contenido de ezrina, es la falta de villina en las puntas de las estereocilios.

Los estereocilios del epitelio sensorial del oído tienen algunas características singulares.

Los **estereocilios del epitelio sensorial** del oído también derivan de las microvellosidades. Tienen una sensibilidad exquisita para la vibración mecánica y sirven como **mecanorreceptores**, en lugar de funcionar como estructuras absortivas. Son de un diámetro uniforme y están organizados en fascículos escalonados de alturas crecientes, con lo cual se forman patrones en escalera característicos (Fig. 5.5a). Su arquitectura interna se caracteriza por la gran densidad de **filamentos de actina** vinculados por enlaces cruzados establecidos por la **espina**, lo cual es decisivo para la estructura y la función normales de los estereocilios. Los estereocilios de los epitelios sensoriales no tienen ezrina ni actinina α.

Dado que pueden lesionarse con facilidad por sobrestimulación, los estereocilios cuentan con un mecanismo molecular para renovar continuamente su estructura, la cual necesita mantenerse en condiciones funcionales adecuadas durante toda la vida.

Mediante el uso de moléculas de actina marcadas con colorantes fluorescentes, los investigadores han descubierto que, en las puntas de los estereocilios, los monómeros de actina se añaden constantemente, mientras que, en las bases de ellos, se eliminan monómeros mientras todo el fascículo de filamentos de actina se desplaza hacia la base del estereocilio (Fig. 5.5b,c). Este **efecto de cinta sin fin** de la estructura central de actina tiene una regulación muy precisa y depende de la longitud del estereocilio.

En el Cuadro 5.2, se reseñan las características estructurales y funcionales de los estereocilios en comparación con las de las microvellosidades y los cilios.

CUADRO 5.2 Reseña de las modificaciones de la región apical de las células epiteliales

	Estructura general	Corte transversal	Trayectoria de movimiento	Ubicación y función
Microvellosidades	1-3 mm de longitud en promedio, haz de filamentos de actina fijados en el velo terminal	Centro de filamentos de actina vinculados por proteínas que establecen fascículos; diámetro de 50-100 nm	Movimiento pasivo a causa de la contracción del velo terminal	• Están en muchas células epiteliales • Aumentan la superficie absortiva de la célula • Visibles con el MO en la forma de chapa estriada (células absortivas intestinales) o ribete en cepillo (células de los túbulos renales)
Estereocilios	Epidídimo / Oído interno Considerablemente más largos; hasta 120 µm, haz de filamentos de actina fijados en el velo terminal, capaces de regenerarse (oído interno)	Centro de filamentos de actina vinculados por proteínas que establecen fascículos; diámetro de 100-150 nm	Movimiento pasivo a causa del flujo de líquido (sistema genital) o la vibración de la endolinfa (oído interno)	• Distribución limitada • En el sistema genital masculino (epidídimo, segmento proximal del conducto deferente), tienen función absortiva • En las células ciliadas sensitivas del oído interno, funcionan como mecanorreceptores
Cilios – Móviles	Desde 5-10 µm de longitud (los flagelos en los espermatozoides son mucho más largos, 50-100 µm), poseen axonema, cuerpos basales con estructuras asociadas a ellos; sistema de transporte intraflagelar específico para el desarrollo y la función normal de los cilios	Centro de microtúbulos organizados en un patrón 9 + 2 con proteínas motoras asociadas; diámetro de unos 250 nm	Flujo Movimiento activo; movimiento anterógrado rápido con golpe de recuperación lento (trayectoria semicónica)	• Se encuentran con gran frecuencia en los epitelios que funcionan en el transporte de secreciones, cuerpos extraños o células sobre su superficie (trompa uterina, tráquea y árbol bronquial, epéndimo y epitelio olfatorio) • Están en los espermatozoides en la forma de flagelo; el flagelo proporciona el movimiento anterógrado al espermatozoide
Cilios – Primarios	2-3 µm de longitud en promedio; poseen axonema, cuerpos basales; tienen membrana plasmática especializada con canales para la entrada de calcio y sistema de transporte intraflagelar	Centro de microtúbulos organizados en un patrón 9 +0; diámetro de unos 250 nm	Flujo Sin movimiento activo; inclinación pasiva debido al flujo del líquido	• Se encuentran en casi todas las células del organismo • Bien documentados en túbulos renales, epitelio de los conductos biliares, glándula tiroides, timo, neuronas, células de Schwann, condrocitos, fibroblastos, corteza suprarrenal y células hipofisarias • Funcionan como antena sensitiva • Generan y transmiten señales desde el espacio extracelular hacia el interior celular
Cilios – Nodales	Alrededor de 5-6 µm de longitud; tienen una estructura semejante a la del cilio primario, pero son capaces de realizar movimiento activo	Centro de microtúbulos organizados en un patrón 9 + 0 con proteínas motoras asociadas; diámetro de unos 250 nm	Flujo Movimiento rotatorio activo (trayectoria cónica)	• Se encuentran en el embrión durante la gastrulación en el disco bilaminar cerca de la región del nódulo primitivo • Fundamentales en el desarrollo de la asimetría derecha-izquierda de las vísceras

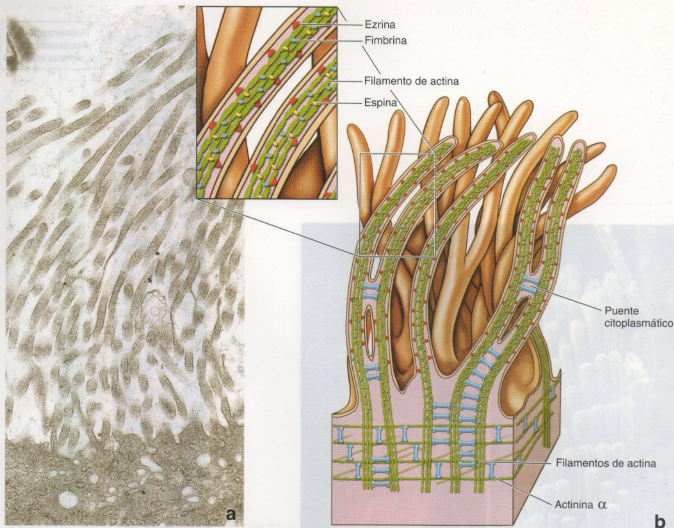


FIGURA 5.4 • Estructura molecular de los estereocilios. a. Microfotografía electrónica de estereocilios del epidídimo. Estas prolongaciones citoplasmáticas de la porción apical de las células se parecen a las microvellosidades, pero son muy largas. 20.000 ×. **b.** Representación esquemática de la estructura molecular de los estereocilios. Los estereocilios surgen de las protrusiones celulares apicales y poseen pedículos gruesos que se interconectan a través de puentes citoplasmáticos. Obsérvese la distribución de los filamentos de actina en el centro del estereocilio y de las proteínas asociadas con la actina (fimbrina y espina en la porción alargada [*detalle con más aumento*] y actinina α en el velo terminal, la protrusión celular apical y los puentes celulares ocasionales entre estereocilios vecinos).

Cilios

Los **cilios** son modificaciones superficiales comunes que se encuentran en casi todas las células del organismo. Son prolongaciones de la membrana plasmática apical que tienen el aspecto de pestañas y poseen un **axonema**, la estructura interna formada por microtúbulos. El axonema se extiende desde el **cuerpo basal** o **cinetosoma**, un **centro organizador de microtúbulos (MTOC)** derivado del centríolo y ubicado en la región apical de una célula ciliada.

Los cuerpos basales se asocian con varias estructuras accesorias que contribuyen a su fijación en el citoplasma celular. Los cilios, incluidos los cuerpos basales y las estructuras asociadas con los cuerpos basales, forman el **aparato ciliar** de la célula.

En general, los cilios se clasifican en móviles, primarios y nodales.

De acuerdo con sus características funcionales, los cilios se clasifican en tres categorías básicas:

- Los **cilios móviles** son los que históricamente han sido más estudiados. Aparecen en grandes cantidades en la región apical de muchas células epiteliales. Los cilios móviles y sus análogos, los flagelos, poseen una **organización axonémica 9 + 2 típica** con proteínas motoras asociadas con los microtúbulos, que son indispensables para la generación de las fuerzas necesarias para inducir la motilidad.
- Los **cilios primarios (monocilios)** son prolongaciones solitarias que se encuentran en casi todas las células eucarióticas. El término *monocilio* implica que suele haber un solo cilio por célula. Los cilios primarios son inmóviles debido a una organización diferente de los microtúbulos en el axonema y a la falta de proteínas motoras asociadas con los microtúbulos. Funcionan como **quimiorreceptores**, **osmorreceptores** y **mecanorreceptores** y median las percepciones luminosa, odorífera y sonora en muchos órganos del cuerpo. **En la actualidad, se acepta ampliamente que los cilios primarios de las células de los tejidos en desarrollo son indispensables para la morfogénesis hística normal.**

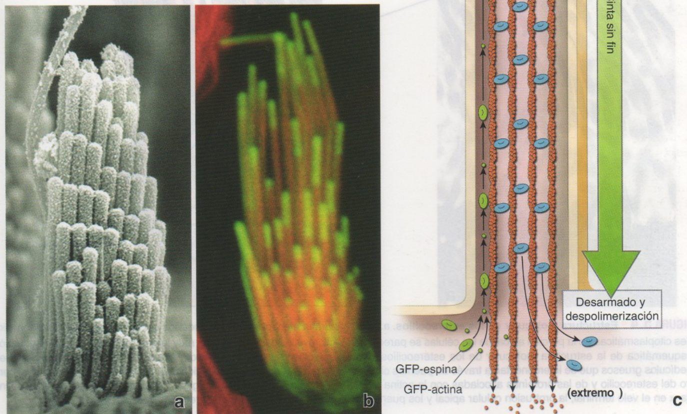


FIGURA 5.5 • **Recambio dinámico de una arquitectura interna de los estereocilios. a.** Esta microfotografía electrónica de barrido muestra estereocilios del epitelio sensorial del oído interno. Son de diámetro uniforme y están organizados en haces escalonados del alturas crecientes. 47.000 ×. **b.** La imagen de la microscopia confocal muestra la incorporación de proteína fluorescente verde (GFP)-actina β y GFP-espina en la punta de los estereocilios (*verde*). Los filamentos de actina en el centro de los estereocilios se han teñido con una coloración de contraste consistente en rodamina/faloidina (*rojo*). 35.000 ×. **c.** Diagrama que ilustra el mecanismo por el cual se remodela el centro de filamentos de actina. La polimerización de la actina y los enlaces cruzados de espina en el extremo "plus" (+) de los filamentos de actina se producen en la punta de los estereocilios. El desarmado y la despolimerización de los filamentos de actina ocurren en el extremo "minus" (–) del filamento de actina cerca de la base del estereocilio. Cuando el ritmo de armado en la punta es equivalente al ritmo de desarmado en la base, las moléculas de actina sufren un retroflujo interno o mecanismo de cinta sin fin, con lo cual se mantiene constante la longitud del estereocilio. (De Rzadzinska AK, Schneider ME, Davies C, Riordan GP, Kachar B. *An actin molecular treadmill and myosins maintain stereocilia functional architecture and self-renewal.* J Cell Biol 2004; 164:887-897. Reproducido con autorización.)

- Los **cilios nodales** se encuentran en el **disco embrionario bilaminar** durante la etapa de gastrulación. Están concentrados en la región que rodea al **nódulo primitivo**, de ahí su nombre de *cilios nodales.* Poseen una arquitectura interna axonémica semejante a la de los cilios primarios, pero son diferentes en su capacidad de realizar **movimiento rotatorio**. Desempeñan un papel importante en el desarrollo embrionario inicial.

En el Cuadro 5.2, se reseñan las características estructurales y funcionales de los tres tipos de cilios.

Los cilios móviles son capaces de mover líquido y partículas a lo largo y a lo ancho de las superficies epiteliales.

Los **cilios móviles** poseen una estructura interna que les permite el movimiento. En la mayoría de los epitelios ciliados, como el

de la tráquea, el de los bronquios y el de las trompas uterinas, las células pueden tener hasta varios centenares de cilios dispuestos en hileras ordenadas. En el árbol traqueobronquial, los cilios barren moco y partículas atrapadas hacia la orofaringe, donde se degluten con la saliva y así se eliminan del organismo. En las trompas uterinas, los cilios contribuyen a transportar óvulos y líquido hacia el útero.

Los cilios le dan un aspecto de "corte de cabello militar" a la superficie epitelial.

Con el microscopio óptico los **cilios móviles** se ven como "pelitos" cortos y delgados, de alrededor de 0,25 μm de diámetro y de 5 a 10 μm de longitud, que surgen de la superficie libre de la célula (Fig. 5.6). En la base de los cilios suele verse una fina banda de tinción oscura que se extiende desde un borde celular hasta el otro. Esta banda oscura corresponde a las estructuras conocidas como **cuerpos basales**. Estas estructuras captan el colorante y aparecen como una banda continua cuando se observan con el microscopio óptico. En cambio, cuando se usa el ME, el cuerpo basal de cada cilio aparece como una estructura individual bien definida.

Los cilios móviles poseen un axonema que corresponde a un centro organizado de microtúbulos, que se disponen con un patrón 9+2.

La microscopia electrónica de un cilio en corte longitudinal permite ver un **centro de microtúbulos**, denominado **axonema** (Fig. 5.7a). El corte transversal muestra una configuración característica de nueve pares o dobletes de microtúbulos dispuestos en círculo alrededor de dos microtúbulos centrales (Fig. 5-7b).

Los microtúbulos que componen cada doblete están construidos de manera que la pared de uno de los microtúbulos, el llamado microtúbulo B, es en realidad incompleta; este microtúbulo comparte una parte de la pared del otro microtúbulo del doblete: el



FIGURA 5.6 • Epitelio ciliado. Microfotografía del epitelio seudoestratificado ciliado de la tráquea teñido con H&E. Los cilios (*C*) parecen pelos que crecen desde la superficie apical de las células. La línea oscura justo por debajo de los cilios es producida por los cuerpos basales (*BB*) que les dan origen. 750 ×.

microtúbulo A. El microtúbulo A está compuesto por **13 protofilamentos de dímeros de tubulina** que se disponen uno junto al otro, mientras que el microtúbulo B contiene **10 protofilamentos**. Las moléculas de tubulina incorporadas en los microtúbulos ciliares están unidas con firmeza entre sí y sufren modificaciones postraduccionales en los procesos de acetilación y poliglutamilación. Estas modificaciones aseguran que los microtúbulos del axonema ciliar sean muy estables y resistan la despolimerización.

Cuando se observa en un corte transversal con alta resolución, cada doblete exhibe un par de "brazos" que contienen **dineína ciliar**, una proteína motora asociada con los microtúbulos. Esta proteína motora utiliza la energía de la hidrólisis de la adenosina trifosfato (ATP) para moverse a lo largo de la superficie del microtúbulo contiguo (véase la Fig. 5.7). Los brazos de dineína aparecen con intervalos de 24 nm en toda la longitud del microtúbulo A y se extienden para formar puentes cruzados temporales con el microtúbulo B del doblete contiguo. Un componente elástico pasivo formado por **nexina** (165 kDa) vincula de forma permanente el microtúbulo A con el microtúbulo B del doblete contiguo a intervalos de 86 nm. Los **dos microtúbulos centrales** están separados entre sí, pero se encuentran encerrados parcialmente por una **vaina proteica central** con intervalos de 14 nm a lo largo de todo el cilio (véase la Fig. 5.7). **Enlaces radiales** se extienden desde cada uno de los dobletes periféricos hacia los dos microtúbulos centrales con intervalos de 29 nm. Las proteínas que forman los enlaces radiales y las conexiones de nexina entre los dobletes periféricos hacen posible las oscilaciones de gran amplitud que describe el cilio.

Los cuerpos basales y las estructuras asociadas con el cuerpo basal fijan el cilio con firmeza en el citoplasma celular apical.

La **organización microtubular 9+2** se mantiene desde la punta del cilio hasta su base, donde los dobletes periféricos se unen al **cuerpo basal**. El cuerpo basal es un centríolo modificado, el cual funciona como un MTOC que consiste en nueve **tripletes de microtúbulos** cortos organizados en un anillo. Cada uno de los microtúbulos de los dobletes del axonema ciliar (microtúbulos A y B) es continuo con dos de los microtúbulos de los tripletes del cuerpo basal. El **microtúbulo C**, tercer microtúbulo incompleto del triplete, se extiende desde la base hasta la **zona de transición** en la parte superior del cuerpo basal cerca de la transición entre el cuerpo basal y el axonema. Los **dos microtúbulos centrales** del cilio se originan en la zona de transición y se extienden hasta la punta del axonema (véase la Fig. 5.7b). Por consiguiente, un corte transversal del cuerpo basal permite ver nueve tripletes microtubulares dispuestos en círculo en la periferia de la estructura, pero no los dos microtúbulos centrales separados que hay en el cilio.

Se han identificado varias **estructuras asociadas con los cuerpos basales**, como las láminas alares (fibras transicionales), los pedículos basales y las raicillas estriadas (véanse la Fig. 5.7 y la Fig. 5.8).

- La **lámina alar** (fibra transicional) es una expansión en collarete situada entre la zona de transición del cuerpo basal y la membrana plasmática. Se origina cerca del extremo superior del microtúbulo C del cuerpo basal y se inserta en la región citoplasmática de la membrana plasmática. La lámina alar fija el cuerpo basal a la membrana plasmática apical (véase la Fig. 5.7).
- El **pedículo basal** es una estructura accesoria que suele encontrarse en la región media del cuerpo basal (véase la Fig. 5.8). Dado que en las células epiteliales ciliadas típicas todos los pedículos basales están orientados en la misma dirección (Fig. 5.9),

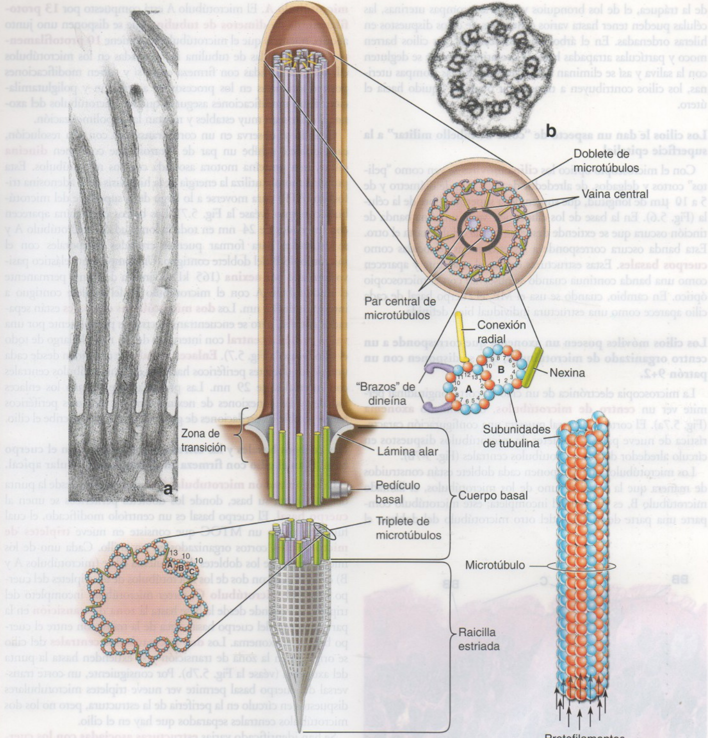


FIGURA 5.7 • Estructura molecular de los cilios. Esta figura muestra una organización tridimensional de los microtúbulos en el cilio y en el cuerpo basal. El corte transversal del cilio (*derecha*) ilustra el par de microtúbulos centrales y los nueve dobletes microtubulares periféricos que los rodean (configuración 9 + 2). La estructura molecular del doblete de microtúbulos se ilustra por debajo del corte transversal. Obsérvese que el microtúbulo A del doblete está compuesto de 13 protofilamentos (de dímeros de tubulina) dispuestos uno junto a otro en unión laterolateral (*abajo, a la derecha*), mientras que el microtúbulo B se compone de sólo 10 protofilamentos y comparte las unidades restantes con el microtúbulo A. Los brazos de dineína se extienden desde el microtúbulo A y establecen enlaces cruzados temporales con el microtúbulo B del doblete contiguo. El cuerpo basal está fijado en el citoplasma celular por medio de la raicilla estriada. Obsérvese el pedículo basal en la porción media del cuerpo basal. El corte transversal del cuerpo basal (*abajo, a la izquierda*) muestra la organización de nueve tripletes de microtúbulos. Estas estructuras forman un anillo conectado por moléculas de nexina. Cada doblete de microtúbulos del cilio es una extensión de dos microtúbulos internos A y B del triplete correspondiente. El microtúbulo C es más corto y se extiende sólo hasta la zona de transición. **a.** Microfotografía electrónica de cilios de la mucosa de la trompa uterina cortados en sentido longitudinal. Las estructuras internas visibles en los cilios son microtúbulos. Los cuerpos basales parecen vacíos a causa de la falta del par central de microtúbulos en esta parte del cilio. 20.000 ×. **b.** Microfotografía electrónica de un corte transversal del cilio que muestra las estructuras correspondientes al dibujo que aparece debajo. 180.000 ×.

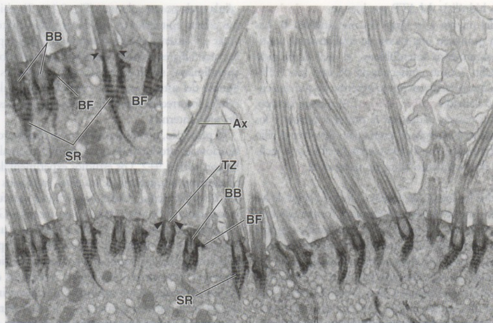
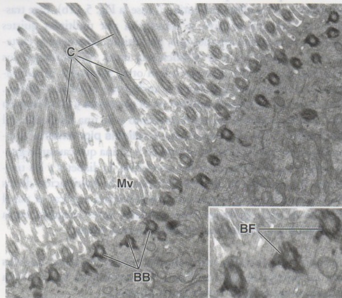


FIGURA 5.8 • **Superficie ciliada de la mucosa respiratoria.** La microfotografía electrónica muestra cilios cortados en sentido longitudinal pertenecientes al epitelio respiratorio de la cavidad nasal. Con este aumento los cuerpos basales (*BB*) en su mayor parte parecen vacíos debido a la falta del par central de microtúbulos en esta región del cilio. En este corte, al igual que en la imagen magnificada del recuadro superior izquierdo, se ven muy bien los detalles morfológicos del cuerpo basal y de las estructuras asociadas con ellos. Obsérvese que casi todos los cuerpos basales de este corte poseen raicillas estriadas (*SR*), las cuales sirven para anclarlos en la profundidad del citoplasma celular apical. Cada cuerpo basal tiene un solo pedículo basal (*BF*) asimétrico que se proyecta lateralmente; en este corte pueden verse muy bien varios de ellos. La zona de transición (*TZ*) se extiende desde el extremo superior del cuerpo basal hasta el axonema (*Ax*) que tiene una distribución microtubular 9 + 2. En la mayor parte de estos cortes hay un par central de microtúbulos. Además, una lámina alar (*puntas de flecha*) provee una expansión en forma de ala entre la zona de transición y la membrana plasmática. El primero y el segundo cuerpos basales desde la derecha tienen las láminas alares bien conservadas. 15.000 ×. Recuadro superior izquierdo: 25.000 ×. (Gentileza del doctor Jeffrey L. Salisbury.)

se ha planteado la hipótesis de que actúan en la coordinación del movimiento ciliar. Lo más probable es que participen en el ajuste de los cuerpos basales mediante la rotación hasta la posición adecuada. La identificación de moléculas de miosina en asociación con los pedículos basales sustenta esta hipótesis.

- La **raicilla estriada** se compone de protofilamentos alineados en sentido longitudinal que contienen **rootletina** (una proteína de 220 kDa). La raicilla estriada se proyecta profundamente en el citoplasma y fija con firmeza el cuerpo basal en el citoplasma celular apical (véase la Fig. 5.8).



El movimiento ciliar tiene su origen en el deslizamiento de los dobletes de microtúbulos, el cual es generado por la actividad de la ATPasa de los brazos de dineína.

La **actividad ciliar** tiene su fundamento en el movimiento de un doblete de microtúbulos en relación con los otros. El movimiento ciliar es iniciado por los brazos de dineína (véase la Fig. 5.7b). La **dineína ciliar**, ubicada en los brazos del microtúbulo A, forma puentes (enlaces) cruzados temporales con el microtúbulo B del

FIGURA 5.9 • **Cuerpos basales y cilios.** Esta microfotografía electrónica obtenida de material de biopsia de la mucosa nasal de un niño con el fin de confirmar o rechazar el diagnóstico presuntivo de discinesia ciliar primaria muestra cuerpos basales (*BB*) y cilios (*C*) de aspecto normal. La imagen corresponde a un corte oblicuo a través de la región apical de las células ciliadas. Los cuerpos basales vistos en corte transversal aparecen como estructuras más electrodensas que las siluetas de corte oblicuo o longitudinal de los cilios que están más arriba. En la superficie celular apical, se ven varias siluetas de microvellosidades (*Mv*). 11.000 ×. **Detalle.** Tres cuerpos basales cortados a la altura de los pedículos basales (*BF*). Obsérvese que todos los pedículos basales están orientados en la misma dirección. Lo más probable es que roten el cuerpo basal hacia un ángulo deseado en un esfuerzo por coordinar el movimiento ciliar. 24.000 ×. (Gentileza de Patrice C. Abell Aleff.)

doblete contiguo. La hidrólisis del ATP produce un **movimiento de deslizamiento** del puente a lo largo del microtúbulo B. Las moléculas de dineína producen una fuerza de cizallamiento continua durante este deslizamiento interdobletes, el cual es dirigido hacia la punta del cilio. Como consecuencia de esta fase ATP-dependiente, un cilio que permanece rígido describe un movimiento anterógrado rápido llamado **golpe efectivo**. Al mismo tiempo, las conexiones elásticas pasivas dadas por la proteína nexina y los enlaces radiales acumulan la energía necesaria para devolver el cilio a su posición erecta. Entonces, los cilios se tornan flexibles y se inclinan lateralmente en el movimiento lento de retorno: el **golpe de recuperación**.

Sin embargo, si todos los brazos de dineína a todo lo largo de los microtúbulos A en los nueve dobletes intentaran formar puentes cruzados temporales al mismo tiempo, no se produciría el golpe efectivo del cilio. En consecuencia, se necesita la regulación de la fuerza de cizallamiento activa. Los datos actuales indican que el par de microtúbulos centrales en los cilios con patrón 9 + 2 rota con respecto a los nueve dobletes periféricos. Esta rotación sería impulsada por otra proteína motora, la cinesina, que está asociada con el par de microtúbulos centrales. El par microtubular central puede actuar como un "distribuidor" que regula la secuencia de interacciones de los brazos de dineína de manera progresiva para producir el golpe efectivo.

Los cilios baten de forma sincrónica.

Los **cilios móviles** con un patrón 9+2 realizan un movimiento ondulante sincrónico y uniforme. Los cilios de hileras sucesivas comienzan a batir de manera que cada fila está apenas más avanzada en su ciclo que la hilera siguiente, y así se crea una onda que barre a todo lo ancho y lo largo del epitelio. Como se comentó antes, lo más probable es que los pedículos basales de los cuerpos basales tengan a su cargo la sincronización del movimiento ciliar. Durante el proceso de la **formación ciliar**, todos los pedículos basales se orientan en la misma dirección del golpe efectivo mediante la rotación de los cuerpos basales. Esta orientación permite que los cilios adquieran un **ritmo metacrónico** que es capaz de desplazar moco sobre las superficies epiteliales o de facilitar el flujo de líquidos y de otras sustancias a través de órganos tubulares o conductos.

Los cilios primarios son inmóviles y tienen un patrón de microtúbulos 9+0.

En contraste con los cilios móviles de patrón de microtúbulos 9+2, hay otro tipo de cilios que poseen una **organización microtubular 9+0**.

Los cilios con este patrón tienen las características siguientes:

- son inmóviles y se inclinan de forma pasiva por el flujo del líquido que los baña,
- carecen de las proteínas motoras asociadas con los microtúbulos necesarias para generar la fuerza motriz,
- falta el par central de microtúbulos,
- el axonema se origina en un cuerpo basal que se parece a un centríolo maduro de posición ortogonal con respecto a su análogo inmaduro
- y la formación del cilio primario está sincronizada con la progresión del ciclo celular y con los fenómenos de la duplicación centrosómica.

Estos cilios se encuentran en una gran variedad de células y reciben el nombre de **cilios primarios** o **monocilios** porque cada célula suele poseer sólo uno (Fig. 5.10). También aparecen en algunas células epiteliales (p. ej., en las células epiteliales de la red testicular del sistema genital masculino, células epiteliales que tapizan las vías biliares, células epiteliales de los túbulos renales, células ependimarias símil epiteliales que tapizan las cavidades llenas de líquido del sistema nervioso central, el pedículo de conexión de las células fotorreceptoras de la retina y las células ciliadas vestibulares del oído interno).

Al principio, los cilios primarios se clasificaron como vestigios no funcionales producto de un desarrollo anómalo de los cilios móviles con patrón 9+2. Los estudios experimentales de la última década elevaron la categoría de los cilios primarios al nivel de dispositivos de señalización celular importantes que funcionan de manera comparable al de una antena en un receptor GPS (sistema de posicionamiento global). De modo semejante a una antena que capta información de satélites y le permite al receptor GPS calcular la posición exacta del usuario, los cilios primarios reciben estímulos químicos, osmóticos, luminosos y mecánicos del medio extracelular. En respuesta a estos estímulos, los cilios primarios generan señales que se transmiten al interior de la célula para modificar procesos celulares en respuesta a cambios en el medio externo. En muchas células de mamífero, la señalización a través de los cilios primarios parece que es indispensable para la división celular controlada y la expresión génica ulterior.

Los cilios primarios con un patrón de microtúbulos 9+0 funcionan como receptores de señales que perciben el flujo de líquido en los órganos en desarrollo.

Los cilios primarios cumplen la función de detectar el flujo de líquido en los órganos secretores como los riñones, el hígado o el páncreas. Se extienden desde la superficie de las células epiteliales que tapizan los conductos excretores hacia la luz extracelular (Fig. 5.11). Por ejemplo, los cilios primarios hallados en el glomérulo y en las células de los túbulos renales funcionan como **mecanorreceptores**; el flujo de líquido a través del corpúsculo y los túbulos renales produce su inclinación, lo cual inicia la entrada de calcio en la célula (Fig. 5.11). En los seres humanos, las mutaciones en dos genes, **ADPKD1** y **ADPKD2**, parece que afectan el desarrollo de estos cilios primarios y son la causa de la **enfermedad poliquística del riñón (PKD) o poliquistosis renal.** Las proteínas codificadas por estos genes, **policistina 1** y **policistina 2**, respectivamente, son indispensables para la formación de los **canales de calcio** asociados con los **cilios primarios** (véase la Fig. 5.11b). Este trastorno autosómico recesivo se caracteriza por múltiples quistes expansivos en ambos riñones que, por último, destruyen la corteza renal y conducen a la insuficiencia renal. Sin embargo, los pacientes con PKD a menudo sufren otras patologías no asociadas con el riñón, pero que ahora se atribuyen a anomalías ciliares. Estas patologías incluyen **quistes en el páncreas y en el hígado** que se acompañan de un agrandamiento y de una dilatación del árbol biliar. Otras alteraciones son la **retinitis pigmentaria** (anomalías de las células fotorreceptoras de la retina que causan ceguera progresiva), la hipoacusia neurosensitiva, la diabetes y los trastornos del aprendizaje. El conocimiento de la distribución de los cilios primarios en el organismo contribuiría a explicar el papel decisivo de estas prolongaciones celulares antes relegadas en la función normal de muchos órganos internos vitales.

Durante el desarrollo embrionario inicial, los cilios nodales con un patrón de microtúbulos 9+0 establecen la asimetría derecha-izquierda de los órganos internos.



FIGURA 5.10 • **Cilios primarios en el tejido conjuntivo y en el túbulo renal. a.** La microfotografía electrónica muestra un fibroblasto que se encuentra rodeado por la matriz extracelular del tejido conjuntivo uterino y que contiene un cilio primario. El cilio primario se caracteriza por un patrón de organización microtubular 9 + 0. 45.000 ×. En el **detalle** aparece el cilio visto con más aumento. Obsérvense el cuerpo basal y los dobletes de microtúbulos que emergen del cuerpo basal. 90.000 ×. **b.** Esta microfotografía electrónica de barrido muestra un cilio primario individual que se proyecta dentro de la luz de un túbulo colector del riñón. Los cilios primarios son prominentes en la superficie libre de las células de los túbulos colectores y funcionan como mecanorreceptores que son activados por el flujo de líquido a lo largo de los túbulos. La inclinación pasiva de los cilios abre canales de calcio e inicia cascadas de señalización por la entrada del calcio en el citoplasma celular. 65.000 ×. (Gentileza de la doctora Tetyana V. Masyuk.)

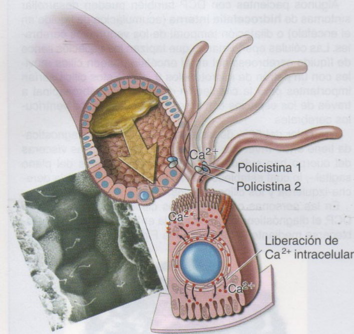


FIGURA 5.11 • **El cilio primario en el túbulo renal es un detector primario del flujo de líquido.** Los cilios primarios en el riñón funcionan como detectores del flujo de líquido a lo largo de los túbulos. La deflexión del cilio primario abre los canales de calcio del mecanorreceptor, los cuales están formados por las proteínas asociadas con la nefropatía quística (policisitina 1 y policistina 2). Esto a continuación inicia la entrada de calcio en la célula y libera calcio intracelular adicional desde el retículo endoplasmático. La microfotografía electrónica de barrido muestra cilios primarios que se proyectan dentro de la luz del túbulo colector. 27.000 ×. (Gentileza del doctor C. Craig Tisher.)

Estudios recientes indican que los **cilios primarios** específicos hallados en los embriones, a pesar de su patrón arquitectural 9+0, son móviles y cumplen una función importante en el desarrollo embrionario inicial mediante la generación de la **asimetría derecha-izquierda de los órganos internos**. Durante la gastrulación, en la superficie ventral del disco embrionario bilaminar, en la región cercana al nódulo primitivo (de ahí el nombre de **cilios nodales**), se ha observado una rotación de estos cilios en el sentido de las agujas del reloj. Estos cilios contienen proteínas motoras asociadas con los microtúbulos (dineínas o cinesinas) y son capaces de realizar un movimiento rotatorio en sentido antihorario como se comentó antes. Lo más probable es que la falta de los pares centrales de microtúbulos sea la causa de este movimiento, cuya trayectoria se parece a un cono completo, a diferencia de la trayectoria en semicono verificable en los cilios móviles con patrón 9 + 2 (Cuadro 5.2).

El movimiento de los cilios nodales en la región conocida como **nodo** o **nódulo primitivo** genera un flujo hacia la izquierda o "flujo nodal". Este flujo es detectado por receptores sensitivos en el lado izquierdo del cuerpo, los cuales luego inician mecanismos de señalización que son diferentes de los del lado derecho del embrión. Cuando los cilios nodales son inmóviles o faltan, el flujo nodal no ocurre, lo que conduce a una ubicación aleatoria de los órganos internos del cuerpo. Por ende, la **discinesia ciliar primaria** (síndrome de los cilios inmóviles) con frecuencia genera un **situs inversus**, un trastorno en el cual el corazón y las vísceras abdominales adoptan una posición invertida con respecto a la normal.

La primera etapa de la ciliogénesis comprende la generación de centríolos.

La primera etapa en la **formación del aparato ciliar (ciliogénesis)** en las células en diferenciación comprende una generación de centríolos múltiples. Este proceso ocurre por el **mecanismo**

centriolar (por duplicación de pares de centríolos existentes, véase la p. 69 en el Cap. 2) o más comúnmente por el **mecanismo acentriolar**, en el cual los centríolos se forman *de novo* sin la participación de centríolos preexistentes. Ambos mecanismos dan origen a **procentríolos** múltiples: los precursores inmediatos de los centríolos. Los procentríolos maduran (se alargan) para **formar centríolos**, uno para cada cilio, y migran hacia la superficie apical de la célula. Después de alinearse perpendicularmente y de fijarse a la membrana celular apical por medio de láminas alares (fibras transicionales), los centríolos adoptan la función de **cuerpos basales**.

La etapa siguiente en la formación del aparato ciliar comprende la formación del resto de las estructuras asociadas con el cuerpo basal, a saber, pedículos basales y raicillas estriadas. Desde cada uno de los nueve tripletes que forman el cuerpo basal, crece hacia arriba un doblete de microtúbulos por polimerización de moléculas de tubulina α y tubulina β. Una proyección creciente de la membrana celular apical, que contiene los nueve dobletes periféricos que hay en un cilio maduro, se torna visible.

Durante la **etapa de alargamiento** de los cilios móviles, el armado de dos microtúbulos centrales individuales comienza en la zona de transición a partir de los anillos de tubulina γ. La polimerización ulterior de las moléculas de tubulina ocurre dentro del anillo de dobletes de microtúbulos, con lo que aparece la organización 9 + 2 característica. A continuación, el axonema crece hacia arriba desde el cuerpo basal y empuja la membrana celular hacia afuera para formar el **cilio maduro**.

La ciliogénesis depende del mecanismo de transporte intraflagelar bidireccional, el cual provee moléculas precursoras al cilio en crecimiento.

Durante el crecimiento y el alargamiento del cilio, las moléculas precursoras se envían desde el cuerpo celular hasta el extremo más distal del axonema en crecimiento por medio de **transporte intraflagelar (TIF)**. Dado que los cilios carecen de maquinaria molecular para la síntesis de proteínas, el TIF es el único mecanismo para la entrega de las proteínas necesarias para el armado del citoesque-

• RECUADRO 5.2 Correlación clínica: discinesia ciliar primaria (síndrome de los cilios inmóviles)

Los **cilios** se encuentran en casi todos los órganos y desempeñan una función importante en el organismo humano. Cada vez aparecen más indicios de que en muchas enfermedades humanas hay una disfunción de los cilios. Varios trastornos hereditarios agrupados bajo la denominación general de **discinesia ciliar primaria (DCP)**, también conocida como **síndrome de los cilios inmóviles**, afectan la función de los cilios. La DCP consiste en un grupo de enfermedades hereditarias autosómicas recesivas que afectan 1 de cada 20.000 neonatos.

Las características clínicas de la DCP son un reflejo de la distribución de los cilios móviles. Por ejemplo, el transporte mucociliar que ocurre en el epitelio respiratorio es uno de los mecanismos importantes de protección del organismo contra las bacterias y otros agentes patógenos invasores. Los cilios móviles que cubren el epitelio del árbol respiratorio tienen a su cargo la limpieza de la vía aérea. En el **síndrome de Kartagener**, que es el producto de una anomalía estructural que comprende la falta de brazos de dineína, falla el sistema de transporte mucociliar (Fig. F5.2.1). Además, el examen con el ME de los cuerpos basales de los pacientes con el síndrome de Kartagener con frecuencia permite descubrir pedículos basales mal orientados que apuntan en direcciones diferentes. El **síndrome de Young**, que se caracteriza por una malformación de los enlaces radiales y de los brazos de dineína, también afecta la función ciliar en las vías respiratorias. Los hallazgos clínicos más prominentes de la DCP son la dificultad respiratoria crónica (por bronquitis y sinusitis), la otitis media (inflamación de la cavidad del oído medio), tos persistente y asma. Los trastornos respiratorios están causados por la carencia total o la grave alteración del movimiento ciliar que trae como consecuencia la falta o la disminución del transporte mucociliar en el árbol traqueobronquial.

El flagelo del espermatozoide, los cilios de los conductillos eferentes testiculares y los cilios del sistema genital femenino tienen el mismo modelo de organización (9 + 2) que los cilios de las vías respiratorias. Por consiguiente, los varones con DCP son estériles a causa de los flagelos inmóviles. En cambio, algunas mujeres que padecen el síndrome pueden ser fértiles, aunque aumenta la incidencia de embarazos ectópicos. En estas mujeres, el movimiento ciliar sería suficiente, aunque estuviese alterado, como para permitir el transporte del óvulo a lo largo de la trompa uterina.

Algunos pacientes con DCP también pueden desarrollar síntomas de **hidrocefalia interna** (acumulación de líquido en el encéfalo) o dilatación temporal de los ventrículos cerebrales. Las células ependimarias que tapizan los espacios llenos de líquido cerebroespinal en el encéfalo poseen cilios móviles con un patrón de microtúbulos 9 + 2. Estos cilios serían importantes para la circulación del líquido cerebroespinal a través de los espacios estrechos que hay entre los ventrículos cerebrales.

Alrededor del 50% de las personas con DCP diagnosticada tiene **situs inversus** –un trastorno en el cual las vísceras del cuerpo han sufrido una trasposición a través del plano sagital–, lo cual establece un vínculo entre la asimetría derecha-izquierda y los cilios nodales.

En las personas con síndromes clínicos compatibles con DCP, el diagnóstico de certeza de la enfermedad puede establecerse mediante la ME (véase la Fig. F5.2.1).

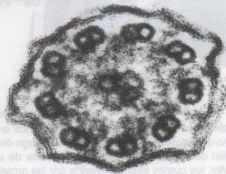


FIGURA F5.2.1 • **Microfotografía electrónica de un cilio de un paciente con discinesia ciliar primaria (PCD).** Obsérvese la falta de brazos de dineína en los dobletes de microtúbulos. 180.000 ×. (Gentileza de Patrice Abell-Aleff.)

leto y el crecimiento de los cilios. En algunos sentidos, el TIF puede compararse con el sistema de ascenso vertical utilizado para subir y bajar los materiales de construcción y las herramientas en los edificios en obra. A medida que el edificio adquiere altura, las guías del ascensor también se extienden. De modo semejante, el TIF utiliza **plataformas símil almadías** ensambladas a partir de unas 17 proteínas de transporte intraflagelar diferentes que se desplazan hacia ambos extremos del axonema en crecimiento entre los dobletes periféricos de microtúbulos y la membrana plasmática del cilio en proceso de alargamiento (Fig. 5.12).

Las moléculas que deben transportarse (incluidas las moléculas de dineína citoplasmática inactiva) se cargan en la plataforma de TIF mientras está acoplada cerca de la base del cilio. Mediante el uso de la **cinesina II** como proteína motora, la plataforma totalmente cargada asciende hacia la punta del cilio (transporte anterógrado). Luego, los "materiales de construcción" se descargan en la punta del cilio (el sitio del armado del axonema). Aquí, las partículas dan la vuelta y la plataforma retorna a la base del cilio (transporte retrógrado) después de recibir productos de recambio (incluida la cinesina II inactivada). Durante este proceso, la **dineína citoplasmática** se activa y se utiliza como proteína motora para retornar la plataforma a la base del cilio (véase la Fig. 5.12).

Varias proteínas, incluidas las proteínas de almadía del TIF (cinesina, dineína citoplasmática, polaris, IFT20, etc.), son importantes para la ciliogénesis y el mantenimiento ulterior del cilio funcional. **Las mutaciones de los genes que codifican estas proteínas causan la desaparición de los cilios o la disfunción ciliar.**

LA REGIÓN LATERAL Y SUS ESPECIALIZACIONES EN LA ADHESIÓN CÉLULA-CÉLULA

La **región lateral** de las células epiteliales está en contacto estrecho con las regiones laterales opuestas de las células vecinas. Como las otras regiones, la región lateral se caracteriza por la presencia de proteínas exclusivas, en este caso, las **moléculas de adhesión celular (CAM)** que son parte de las especializaciones de unión. La composición molecular de los lípidos y de las proteínas que forman la membrana celular lateral es muy diferente de la composición de aquellas que forman la membrana celular apical. Además, la membrana celular lateral en algunos epitelios forma pliegues y prolongaciones, invaginaciones y evaginaciones que crean márgenes interdigitados y entrelazados entre las células vecinas.

Las barras terminales visibles con el microscopio óptico corresponden a los sitios de adhesión entre las células epiteliales.

Antes del advenimiento del ME, la aposición estrecha de las células epiteliales se atribuía a la presencia de una sustancia adhesiva viscosa llamada *cemento intercelular*. Este cemento se tiñe con intensidad en el margen apicolateral de la mayoría de las células epiteliales cúbicas y cilíndricas. Al observarlo en un plano perpendicular al de la superficie epitelial, el material teñido se presenta con el aspecto de un punto, pero cuando el plano de corte es paralelo a esa superficie y la incluye, esta sustancia se ve como una barra o línea densa entre las dos células adosadas (Fig. 5.13). Las barras, en efecto, forman una estructura (o banda) poligonal alrededor de cada célula para mantenerlas unidas. La organización de esta banda puede compararse con los anillos plásticos que sostienen los grupos de seis envases de bebidas enlatadas.

Por estar ubicado en la porción apical o terminal de la célula y por tener una configuración en barra, al material teñido, visible con el microscopio óptico recibió el nombre de **barra terminal**. Hoy se sabe que no existe un cemento intercelular como tal. La barra terminal, sin embargo, es un complejo estructural de importancia. Con el microscopio electrónico, se ha comprobado que consiste en un sitio especializado de unión entre células epiteliales (Fig. 5.14a). También representa una barrera considerable al paso (difusión) de sustancias entre células epiteliales contiguas. Los componentes estructurales específicos que forman el dispositivo de barrera y de adhesión pueden verse con facilidad en la microscopia electrónica y reciben la denominación colectiva de **complejo de unión** (véase el Cuadro 5.4, p. 135). Estos complejos tienen a su cargo unir las células individuales y están compuestos por tres tipos de uniones (Fig. 5.14b):

- **Uniones ocluyentes**, que son impermeables y permiten que las células epiteliales actúen como una barrera. También llamadas **uniones estrechas**, las uniones ocluyentes forman la **barrera de difusión intercelular primaria** entre células contiguas. Al limitar el movimiento del agua y de otras moléculas a través del espacio intercelular, mantienen la separación fisicoquímica de los compartimientos hísticos. Dado que están ubicadas en el punto más apical entre células epiteliales contiguas, las uniones ocluyentes impiden la migración de los lípidos y de las proteínas especializadas de la membrana entre las superficies apical y lateral, con lo que se mantiene la integridad de estas dos regiones. Además, las uniones ocluyentes atraen moléculas de señalización diversas hacia la superficie celular y las vinculan con los **filamentos de actina** del citoesqueleto.
- **Uniones adherentes**, que proveen estabilidad mecánica a las células epiteliales mediante la vinculación del citoesqueleto de una célula con el citoesqueleto de la célula contigua. Estas uniones son importantes para crear y mantener la unidad estructural del epitelio. Las uniones adherentes interaccionan con los **filamentos de actina** y con los **filamentos intermedios** y pueden encontrarse no sólo en la superficie celular lateral, sino también en la región basal de la célula epitelial. Mediante su capacidad de transducción de señales, las uniones adherentes también cumplen funciones importantes en el reconocimiento célula-célula, en la morfogénesis y en la diferenciación.
- **Uniones comunicantes**, que permiten la comunicación directa entre células contiguas mediante la difusión de moléculas pequeñas (< 1.200 Da), por ejemplo, iones, aminoácidos, monosacáridos, nucleótidos, segundos mensajeros y metabolitos. Este tipo de comunicación entre las células permite la actividad celular coordinada, que es importante para mantener la homeostasis de los órganos.

Uniones ocluyentes

La **zonula occludens** (pl., *zonulae occludentes*) es el componente más apical del complejo de unión entre células epiteliales.

La zonula occludens se crea por el sellado focal de las membranas plasmáticas de células contiguas.

El examen de la **zonula occludens** o **unión estrecha** (o **hermética**) con el microscopio electrónico de transmisión (MET) permite ver una región angosta en la que las membranas plasmáticas de las células contiguas entran en contacto íntimo para sellar el espacio intercelular (Fig. 5-15a). Con alta resolución, se comprueba que

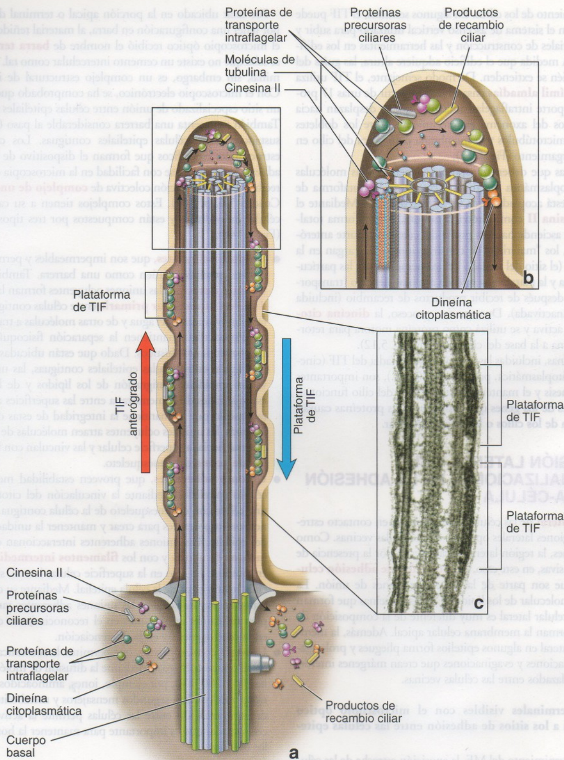


FIGURA 5.12 • Mecanismo de transporte intraflagelar en el cilio. El armado y el mantenimiento de los cilios dependen del mecanismo de transporte intraflagelar (*TIF*), el cual utiliza plataformas símil almadías. Estas plataformas se mueven hacia arriba y hacia abajo entre los dobletes de microtúbulos externos y la membrana plasmática del cilio en proceso de alargamiento. Las moléculas que deben transportarse (incluida la dineína citoplasmática inactiva) se cargan sobre la plataforma de TIF mientras se encuentra acoplada cerca de la base del cilio. Mediante el uso de cinesina II como proteína motora, la plataforma totalmente cargada se mueve hacia arriba en dirección al extremo plus de los microtúbulos situado en la punta del cilio (transporte anterógrado). Luego, la carga se descarga en la punta del cilio (el sitio del armado del axonema). Aquí las partículas dan la vuelta y la plataforma, impulsada por la dineína citoplasmática, retorna a la base del cilio (transporte retrógrado) después de recibir productos de recambio (incluida la cinesina II inactivada). **Rectángulo vertical derecho.** Microfotografía electrónica de un corte longitudinal de un flagelo de *Chlamydomonas* con dos grupos de plataformas de TIF. 55.000 ×. (De Pedersen LB, Veland IR, Schrøder JM y Christensen ST. *Assembly of primary cilia.* Dev Dyn. 2008; 237:1993-2006. Reproducido con autorización.)

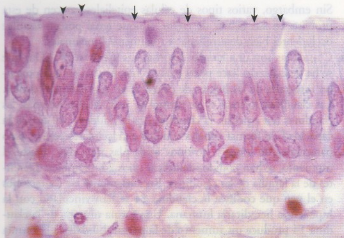


FIGURA 5.13 • **Barras terminales en el epitelio seudoestratificado.** Microfotografía de una muestra teñida con H&E en la que pueden verse barras terminales en un epitelio seudoestratificado. Donde se ha seccionado en sentido transversal, la barra aparece como un punto (*puntas de flecha*). Cuando es paralela a la superficie de sección y corre longitudinalmente en el espesor del corte, entonces se ve como una línea o una barra (*flechas*). 550 ×.

ZO
ZA
MA
a

REGIÓN APICAL
Zonula occludens
Zonula adherens
REGIÓN LATERAL
Nexos
REGIÓN BASAL
b
Lámina basal
Adhesiones focales
Hemidesmosomas
Maculae adherentes (desmosomas)

FIGURA 5.14 • **Complejo de unión. a.** Microfotografía electrónica de la porción apical de dos células epiteliales contiguas de la mucosa gástrica que permite ver el complejo de unión, el cual consiste en zonula occludens (*ZO*), zonula adherens (*ZA*) y macula adherens (*MA*). 30.000 ×. **b.** Diagrama de la distribución de las especializaciones de la membrana en las tres regiones celulares de las células epiteliales cilíndricas. La región apical con sus microvellosidades se ha levantado para ilustrar mejor la distribución espacial de los complejos de unión en la célula.

la zonula occludens no es un sello continuo, sino más bien una serie de **fusiones focales** entre las células. Estas fusiones focales están creadas por las proteínas transmembrana de las células contiguas que se unen en el espacio intercelular (Fig. 5-15b).

La disposición de las proteínas que forman el sello de la zonula occludens se visualiza mejor mediante la técnica de criofractura (Fig. 5-15c). Cuando la membrana plasmática se fractura en el sitio de la zonula occludens, las proteínas de unión se ven en la cara P de la membrana, en la cual aparecen como estructuras con la forma de crestas. La superficie opuesta de la membrana fracturada, o sea la cara E, contiene surcos complementarios producto del desprendimiento de las partículas proteicas de la cara P. Las crestas y los surcos se organizan en la forma de una **red de hebras de partículas anastomosadas** que crean un sello funcional en el espacio intercelular. La cantidad de hebras y su grado de anastomosis varían en las diferentes células.

En la formación de las hebras de la zonula occludens, participan varias proteínas.

Las **hebras de la zonula occludens** corresponden a la ubicación de las hileras de las proteínas transmembrana. En las zonulae occludentes, hay tres grupos principales de proteínas transmembrana (Fig. 5.16; Cuadro 5.3):

- **Ocludina** es una proteína de 60 kDa, la primera que se identificó en la zonula occludens. Interviene para mantener la barrera entre las células contiguas y la barrera entre las regiones apical y lateral. La ocludina está en la mayoría de las uniones ocluyentes. Sin embargo, varios tipos de células epiteliales carecen de esta proteína en sus hebras de cierre, aunque igual poseen zonulae occludentes bien desarrolladas y totalmente funcionales.
- **Claudinas** son una familia de proteínas (de 20 a 27 kDa) que se ha descubierto hace poco y cuyos miembros son componentes integrales de las hebras de cierre de las zonulae occludentes. Las claudinas forman el eje central de cada hebra. Además, las claudinas (en especial, la claudina 2 y la claudina 16) tienen la capacidad de formar canales acuosos extracelulares para el paso paracelular de iones y de otras moléculas pequeñas. Hasta el momento, se han podido identificar unos 24 miembros diferentes de la familia de las claudinas. **Recientemente las mutaciones en el gen que codifica la claudina 14 se han vinculado con la hipoacusia hereditaria humana. Una forma mutada de la claudina 14 produce un aumento de la permeabilidad de la zonula occludens en el órgano de Corti (receptor de la audición), con lo cual se afecta la generación de potenciales de acción.**
- **Molécula adhesiva de la unión (JAM** = j*unctional* a*dhesion* m*olecule*), una proteína de 40 kDa que pertenece a la superfamilia de las inmunoglobulinas (IgSF). La JAM no forma hebras de zonulae occludentes por sí misma, sino que, en cambio, se asocia con las claudinas. Participa en la formación de uniones ocluyentes entre las células endoteliales, así como entre las células endoteliales y los monocitos que migran desde la luz vascular hacia el tejido conjuntivo.

Las regiones extracelulares de estas proteínas transmembrana actúan como una cremallera y sellan el espacio intercelular entre

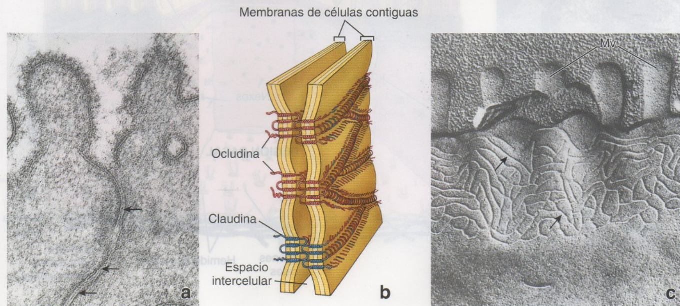


FIGURA 5.15 • **Zonula occludens. a.** Microfotografía electrónica de la zonula occludens en la que se ve la gran aproximación entre las hojuelas externas de las membranas plasmáticas contiguas. Los dominios extracelulares de las proteínas que participan en la formación de esta unión (ocludinas) aparecen como una sola línea electrodensa (*flechas*). 100.000 ×. **b.** Diagrama de la organización y del patrón de distribución de la proteína transmembrana ocludina en la unión ocluyente. Compárese el modelo lineal de surcos con las crestas detectadas en la preparación de criofractura de la derecha. **c.** En esta preparación de criofractura de la zonula occludens, puede verse una red anastomosada de crestas (*flechas*) ubicada en la superficie de fractura de la membrana cerca de la región apical de la célula [obsérvense las microvellosidades (*Mv*) que hay en la superficie celular]. Ésta es la cara P de la membrana. (La cara E de la membrana fracturada exhibiría una imagen de surcos complementarios.) Las crestas o hebras se interpretan como conjuntos lineales de las proteínas transmembrana (casi con seguridad, ocludinas) que intervienen en la formación de la zonula occludens. La membrana de la célula contigua posee una red similar de proteínas que es coincidente. Los sitios de interacción proteica entre las células forman la red anastomosada. 100.000 ×. (De Hull BE, Staehelin LA. *Functional significance of the variations in the geometrical organization of tight junction networks.* J Cell Biol 1976; 68:688-704. Reproducido con autorización.)

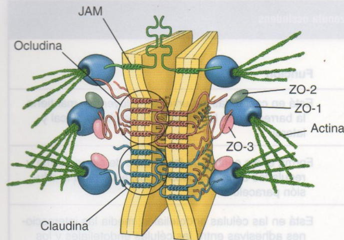


FIGURA 5.16 • **Estructura molecular de la zonula occludens.** Diagrama que ilustra las tres proteínas transmembrana que intervienen en la formación de la zonula occludens: ocludina, claudina y molécula adhesiva de la unión (*JAM*). La ocludina y la claudina tienen cuatro dominios transmembrana con dos asas extracelulares, pero la JAM posee un solo dominio transmembrana y su región extracelular contiene dos asas de tipo inmunoglobulínico. Varias proteínas principales asociadas con la unión ocluyente están señaladas y pueden verse sus interacciones. Obsérvese que una de las proteínas asociadas, la ZO-1, interacciona con el citoesqueleto celular al unirse a los filamentos de actina.

dos células contiguas, con lo que crean una barrera contra la difusión paracelular. Las regiones citoplasmáticas de las tres proteínas contienen una secuencia de aminoácidos exclusiva que atrae proteínas reguladoras y de señal, llamadas **proteínas con dominio PDZ**. Estas moléculas comprenden las **proteínas de zonula occludens ZO-1**, **ZO-2** y **ZO-3** (véase la Fig. 5.16) La ocludina y las claudinas interaccionan con el citoesqueleto de actina a través de ZO-1 y ZO-3. Para todas las proteínas ZO, se ha postulado una función reguladora durante la formación de la zonula occludens. Además, la ZO-1 es supresora de tumores y la ZO-2 es necesaria para el mecanismo de señalización en el que interviene el factor de crecimiento epidérmico y su receptor. La proteína ZO-3 interacciona con la ZO-1 y con la región citoplasmática de las ocludinas. En el Cuadro 5.3, se ofrece una reseña de las proteínas ubicadas en la región de la zonula occludens. **Muchos agentes patógenos y sustancias químicas, como el citomegalovirus (CMV) y las toxinas coléricas, actúan sobre ZO-1 y ZO-2 para permeabilizar la unión.**

La zonula occludens separa el espacio luminal del espacio intercelular y del compartimiento de tejido conjuntivo.

En la actualidad, resulta obvio que la **zonula occludens** desempeña un papel esencial en el paso selectivo de sustancias de un lado al otro de un epitelio. La capacidad de los epitelios para crear una barrera de difusión está controlada por dos vías o mecanismos bien definidos que efectúan el transporte de sustancias a través de las células epiteliales (Fig. 5-17a):

- La **vía transcelular** ocurre a través de la membrana plasmática de la célula epitelial. En la mayoría de los casos, el transporte es activo y necesita canales y proteínas de transporte a través de la membrana que están especializados y consumen energía. Estos canales y estas proteínas transportadoras mueven sustancias seleccionadas a través de la membrana plasmática apical hacia el citoplasma y, luego, a través de la membrana lateral, por debajo del nivel de la unión ocluyente, hacia el compartimiento intercelular.
- La **vía paracelular** ocurre a través de la zonula occludens entre dos células epiteliales. La cantidad de agua, de electrolitos y de otras moléculas pequeñas es transportada a través de esta vía, y está supeditada al **hermetismo de la zonula occludens**. La permeabilidad de una unión ocluyente depende de la composición molecular de las hebras de cierre y, en consecuencia, de la cantidad de canales acuosos activos en el sellado (véase la sección siguiente). En condiciones fisiológicas, las sustancias transportadas a través de esta vía estarían reguladas por el transporte transcelular o acopladas a él.

La permeabilidad de la zonula occludens depende no sólo de la cantidad y de la complejidad de las hebras de cierre, sino también de la presencia de canales acuosos funcionales formados por diversas moléculas de claudina.

El estudio de diferentes tipos de epitelios indica que la cantidad y la complejidad de las hebras que forman las zonulae occludentes es variable. En los epitelios en los que las hebras anastomosadas o los sitos de fusión son escasos, como en ciertos túbulos renales, la vía intercelular es parcialmente permeable al agua y a los solutos. En cambio, en los epitelios en los que las hebras son numerosas y están muy entrelazadas (p. ej., en los epitelios intestinal y vesical), el espacio intercelular es muy impermeable.

Sin embargo, en algunas células epiteliales, la cantidad de hebras de cierre no se correlaciona de modo directo con el hermetismo de la oclusión. Las diferencias del hermetismo entre las diferentes zonulae occludentes podrían explicarse por la presencia de poros acuosos en las hebras de cierre individuales (Fig. 5.17b). Experimentos recientes indican que la claudina 16 funciona como un canal acuoso de Mg^{2+} entre células epiteliales renales específicas. De modo similar, la claudina 2 es la causa de que haya poros acuosos de alta conductancia en otros epitelios del riñón. Las **claudinas** no sólo forman el eje central de las hebras de cierre individuales de las zonulae occludentes, sino que también tienen a su cargo la formación de los **canales acuosos extracelulares**. Por consiguiente, las proporciones de combinación y mezclado de las claudinas y de las ocludinas, y de otras proteínas halladas en las hebras apareadas individuales de las zonulae occludentes, determinan el hermetismo y la selectividad del sellado entre las células contiguas.

La zonula occludens establece regiones funcionales en la membrana plasmática.

Como unión, la **zonula occludens** controla no sólo el paso de agua, de electrolitos y de otras moléculas pequeñas a través del estrato epitelial, sino también el movimiento de las almadías lipídicas con proteínas específicas dentro de la misma membrana plasmática. Así, la célula es capaz de apartar ciertas proteínas integrales de membrana en la superficie apical (libre), y restringir otras a las superficies lateral y basal. En el intestino, por ejemplo, las enzimas para la digestión terminal de los péptidos y los sacáridos (dipeptidasas y disacaridasas) están ubicadas en la membrana de las microvellosidades de la superficie apical. La ATPasa de Na^{+}/K^{+} que impulsa el transporte de sal y agua, al igual que el transporte de aminoácidos y monosacáridos, está restringida en la membrana plasmática lateral por debajo de la zonula occludens.

CUADRO 5.3	Proteínas principales ubicadas en la región de la zonula occludens	
Proteínas de zonula occludens	**Socios proteicos**	**Función**
Ocludina	Ocludina, ZO-1, ZO-2, ZO-3, Vap33, actina	Está en casi todas las uniones ocluyentes; mantiene la barrera entre las superficies celulares apical y lateral
Claudina	Claudina, ZO-1, JAM	Forma el eje central de las hebras de cierre, forma y regula los canales acuosos utilizados para la difusión paracelular
JAM	JAM, ZO-1, claudina	Está en las células endoteliales; media las interacciones adhesivas entre las células endoteliales y los monocitos
ZO-1	ZO-2, ZO-3, ocludina, claudina, JAM, cingulina, actina, ZONAB, ASIP, AF-6	Vínculo importante en la transducción de señales de todas las proteínas transmembrana; interacciona con los filamentos de actina; tiene acción supresora de tumores
ZO-2	ZO-1, ocludina, cingulina, 4.1 R	Necesaria para el mecanismo de señalización en el que participa el factor de crecimiento epidérmico y su receptor
ZO-3	ZO-1, ocludina, actina	Interacciona con la ZO-1, la ocludina y los filamentos de actina del citoesqueleto
AF-6	RAS, ZO-1	Proteína pequeña que participa en el sistema de transporte molecular y en la transducción de señales
Cingulina	ZO-1, ZO-2, ZO-3, cingulina, miosina II	Proteína ácida termoestable que establece enlaces cruzados entre los filamentos de actina para formar complejos sedimentables
Simplequina	CPSF-100	Proteína de ubicación doble: está en la zonula occludens y en las partículas intercromatínicas del carioplasma
ASIP/Par3	PKC ζ	Controla la reubicación de las proteínas con distribución asimétrica
Rab3b	GTPasa	Miembros de la familia de proteínas RAS, que son productos de oncogenes; controlan el armado de complejos proteicos para el acoplamiento de las vesículas de transporte
Rab13	δ-PDE	
Rab8	G/C cinasa, Sec4	
Sec4	Rab8	GTPasa necesaria para la entrega polarizada de vesículas con carga a la membrana plasmática
Sec6	Sec8	Participa en la fusión de las vesículas del Golgi con la membrana plasmática
Sec8	Sec6	Inhibe la translocación basolateral de los receptores de LDLP después de la formación de la zonula occludens

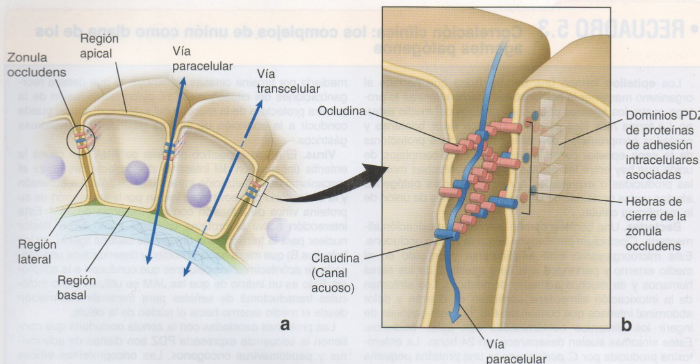


FIGURA 5.17 • **Las dos vías para el transporte de sustancias a través de los epitelios: transcelular y paracelular. a.** La vía transcelular ocurre a través de la membrana plasmática de la célula epitelial y comprende un sistema de transporte activo que necesita tener en la membrana proteínas de transporte y canales especializados dependientes de energía. La vía paracelular se da a través de la zonula occludens entre dos células epiteliales. La cantidad de agua, electrolitos y otras moléculas pequeñas transportados a través de esta vía está supeditada al hermetismo de la zonula occludens. **b.** Estructura de las regiones extracelular y citoplasmática de las hebras de cierre de la unión ocluyente. Dos hebras de células contiguas se fusionan a la manera de una cremallera y crean una barrera para el movimiento dentro del espacio intercelular. Poros acuosos permiten que el agua se mueva entre las células. La permeabilidad de la barrera depende de la mezcla de claudinas y ocludinas en la cremallera. La región citoplasmática de la hebra de cierre atrae proteínas con dominio PDZ, las cuales actúan en la señalización celular.

Uniones adherentes

Las **uniones adherentes** proveen adhesiones laterales entre las células epiteliales a través de proteínas que vinculan el citoesqueleto de las células contiguas.

En la superficie celular lateral, pueden identificarse dos tipos de adhesiones célula-célula:

- **zonula adherens** (pl., *zonulae adherentes*), que interacciona con la red de filamentos de actina dentro de la célula y
- **macula adherens** (pl., *maculae adherentes*) o **desmosoma**, que interacciona con los filamentos intermedios.

Además, pueden encontrarse otros dos tipos de uniones adherentes donde las células epiteliales se apoyan sobre la matriz del tejido conjuntivo. Estos **contactos focales** (adhesiones focales) y **hemidesmosomas** se comentan en la sección correspondiente a la región basal (véanse las pp. 144 a 146).

Las moléculas de adhesión celular cumplen funciones importantes en las uniones célula-célula y célula-matriz extracelular.

Las proteínas transmembrana conocidas como **moléculas de adhesión celular (CAM)** forman una parte esencial de toda unión adherente tanto en la superficie celular lateral como en la superficie basal. Las regiones o dominios extracelulares de las CAM interaccionan con las regiones similares pertenecientes a las CAM de células vecinas. Si ocurre entre tipos diferentes de CAM, la unión se denomina **unión heterotípica** o **heterofílica**; en cambio, la que se realiza entre las CAM del mismo tipo recibe el nombre de **unión homotípica** u **homofílica** (Fig. 5.18). Las CAM confieren una adhesividad selectiva que tiene relativamente poca fuerza, lo cual permite que las células se unan y se disocien con facilidad.

Las **regiones citoplasmáticas** están vinculadas a componentes del **citoesqueleto** por medio de una gran variedad de proteínas intracelulares. Mediante la conexión con el citoesqueleto, las CAM pueden controlar y regular los diversos procesos intracelulares asociados con la adhesión, la proliferación y la migración de las células. Además, las CAM participan en muchas otras funciones celulares como las comunicaciones intercelulares e intracelulares, el reconocimiento celular, la regulación de la barrera de difusión intercelular, la generación de respuestas inmunitarias y la apoptosis. Desde el desarrollo embrionario inicial, todo tipo de tejido en toda etapa de diferenciación se define por la expresión de las CAM específicas. Los cambios en el patrón de expresión de una CAM o varias de ellas pueden causar alteraciones patológicas durante la diferenciación o la maduración de los tejidos. Hasta el momento, se han identificado unas 50 CAM, que se clasifican de acuerdo con su estructura molecular en cuatro familias principales: cadherinas, integrinas, selectinas y la superfamilia de las inmunoglobulinas (véase la Fig. 5.18).

- **Cadherinas**. Son **CAM transmembrana dependientes de Ca^{2+}** que están ubicadas, sobre todo, en la zonula adherens. En

• RECUADRO 5.3 Correlación clínica: los complejos de unión como diana de los agentes patógenos

Los **epitelios** forman una barrera física que permite al organismo mantener la homeostasis interna mientras lo protege contra los agentes patógenos dañinos del medio externo. La forma más fácil para que muchos virus, bacterias y parásitos comprometan con éxito las funciones protectoras de la capa epitelial consiste en destruir los complejos de unión que hay entre las células epiteliales. Muchas moléculas producidas o expresadas por estos agentes patógenos afectan varias proteínas de las especializaciones de unión de la membrana celular.

Bacterias. Una bacteria común que causa intoxicación alimentaria, *Clostridium perfringens*, ataca la zonula occludens. Este microorganismo está ampliamente distribuido en el medio externo y pertenece a la flora intestinal de los seres humanos y de muchos animales domésticos. Los síntomas de la intoxicación alimentaria consisten en diarrea y dolor abdominal intensos que comienzan 8 a 22 horas después de ingerir los alimentos contaminados con estas bacterias. Estos síntomas suelen desaparecer en 24 horas. La enterotoxina producida por *C. perfringens* es una proteína pequeña de 35 kDa cuyo extremo carboxiloterminal se fija de modo específico a las moléculas de claudina de la zonula occludens. Su extremo aminoterminal forma poros en la región apical de la membrana plasmática. La fijación a las claudinas impide su incorporación en las hebras de la zonula occludens y conduce a una alteración funcional y a una desintegración de la unión. La deshidratación que ocurre con este tipo de intoxicación alimentaria es una consecuencia del movimiento masivo de líquidos hacia la luz intestinal a través de la vía paracelular.

Helicobacter pylori, otra bacteria, reside en el estómago y se une a las regiones extracelulares de las proteínas de la zonula occludens. Durante este proceso, la proteína CagA, de 128 kDa, producida por la bacteria y expuesta en su superficie, se trasloca desde el microorganismo hacia el citoplasma de la célula epitelial donde sus dianas son las proteínas ZO-1 y JAM. Como resultado, la barrera de la zonula occludens se destruye y su capacidad para la señalización mediada por tirosina cinasas disminuye, lo que genera reorganizaciones del citoesqueleto. *H. pylori* causa lesión de la barrera protectora de la mucosa del estómago, lo cual puede conducir a la aparición de úlceras gástricas y carcinomas gástricos.

Virus. El grupo específico de virus de RNA que causa la enteritis (inflamación del intestino) de los lactantes utiliza el mecanismo de señalización intracelular de JAM. La adhesión y la endocitosis del reovirus se inician por la interacción de su proteína vírica de adhesión con una molécula de JAM. Esta interacción activa la proteína conocida como NFκB (factor nuclear para la transcripción del gen de cadena ligera κ en los linfocitos B) que migra hacia el núcleo y desencadena una cascada de acontecimientos celulares que conducen a la apoptosis. Esto es un indicio de que las JAM se utilizan como moléculas transductoras de señales para transmitir información desde el medio externo hacia el núcleo de la célula.

Las proteínas asociadas con la zonula occludens que contienen la secuencia expresada PDZ son dianas de adenovirus y papilomavirus oncógenos. Las oncoproteínas víricas producidas por estos virus se unen a la proteína ZO-2 y a la proteína con PDZ múltiples 1 (MUPP-1) a través de sus dominios de fijación a PDZ. El efecto oncógeno de estas interacciones se atribuye, en parte, al secuestro, y a la degradación de la zonula occludens y de las proteínas supresoras de tumores asociadas con los virus.

Parásitos. El muy común ácaro del polvo doméstico, *Dermatophagoides pteronyssinus*, también destruye las zonulae occludentes. Pertenece a la familia de los arácnidos, que comprende las arañas, los escorpiones y las garrapatas. Cuando se inhalan, sus deyecciones junto con las partículas de polvo, las serina y cisteína peptidasas que hay en la materia fecal del ácaro escinden la ocludina y la proteína ZO-1, lo que causa la desintegración de las zonulae occludentes del epitelio respiratorio. La pérdida de la barrera epitelial protectora del pulmón expone el órgano a los alérgenos inhalados e inicia una respuesta inmunitaria que puede conducir a ataques graves de asma.

---

estos sitios, las cadherinas mantienen interacciones homotípicas con proteínas semejantes de la célula vecina. Están asociadas con un grupo de proteínas intracelulares (cateninas) que vinculan las moléculas de cadherina con los **filamentos de actina** del citoesqueleto. Mediante esta interacción, las cadherinas transmiten señales que regulan los mecanismos de crecimiento y diferenciación celular. **Las cadherinas controlan las interacciones célula-célula y participan en el reconocimiento celular y la migración de las células embrionarias. La cadherina E, el miembro más estudiado de esta familia, mantiene la unión de tipo zonula adherens entre las células epiteliales. También actúa como una supresora importante de las células tumorales de estirpe epitelial.**

- **Integrinas.** Cada una está compuesta por dos **subunidades glucoproteicas** diferentes (α y β) que **atraviesan la membrana** plasmática. Hay 15 variedades de subunidad α, y 9 de subunidad β. Esto permite que se formen combinaciones diferentes de cadenas polipeptídicas de integrinas que tienen la capacidad de interaccionar con proteínas diversas (interacciones heterotípicas). Las integrinas interaccionan con las **moléculas de la matriz extracelular** (p. ej., colágenos, laminina y fibronectina) y con los **microfilamentos de actina** y **filamentos intermedios** del citoesqueleto. Mediante estas interacciones, las integrinas regulan la adhesión celular, controlan el movimiento y la forma de las células y participan en el crecimiento y la diferenciación celulares.
- **Selectinas**. Se expresan en los leucocitos (glóbulos blancos) y en las células endoteliales y **median el reconocimiento entre los neutrófilos y el endotelio vascular**. Esta unión heterotípica inicia la migración del neutrófilo a través del endotelio de los vasos sanguíneos hacia la matriz extracelular. Las selectinas también participan en la orientación (*homing*) de los linfocitos hacia las acumulaciones de tejido linfático.
- **Superfamilia de las inmunoglobulinas (IgSF).** Muchas moléculas que intervienen en las reacciones inmunitarias comparten un elemento precursor común en lo que se refiere a su

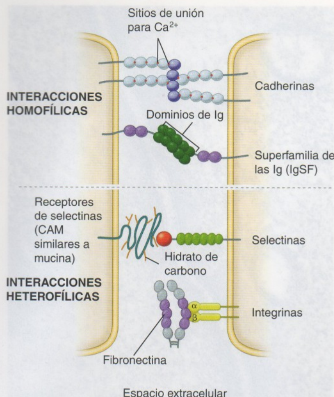


FIGURA 5.18 • Moléculas de adhesión celular (CAM). Las cadherinas y las CAM de la superfamilia de las inmunoglobulinas (*IgSF*) tienen un mecanismo de unión homotípico u homofílico, en el cual interaccionan dos moléculas idénticas de células contiguas. En cambio, si se unen las CAM de tipos diferentes (p. ej., selectinas e integrinas), el mecanismo de unión es heterotípico o heterofílico (las moléculas de la pareja que reacciona no son idénticas).

estructura. Sin embargo, varias otras moléculas que no tienen función inmunológica conocida también comparten este mismo elemento repetido. El conjunto de los genes que codifican estas moléculas emparentadas ha sido designado **superfamilia de los genes de las inmunoglobulinas**. Es una de las familias génicas más grandes del genoma humano y las glucoproteínas que codifica cumplen una gran variedad de funciones biológicas importantes. Los miembros de la IgSF median adhesiones célula-célula homotípicas y comprenden la molécula de adhesión intercelular (ICAM), la molécula de adhesión célula-célula (C-CAM), la molécula de adhesión celular vascular (VCAM), la molécula de adhesión celular del síndrome de Down (DSCAM), las moléculas de adhesión de plaquetas y células endoteliales (PECAM), las moléculas adhesivas de la unión (JAM), y muchas otras. **Estas proteínas desempeñan papeles fundamentales en la adhesión y en la diferenciación celulares, en las metástasis de tumores y cánceres, en la angiogénesis (formación de vasos), en la inflamación, en las respuestas inmunitarias y en la adhesión microbiana, al igual que cumplen muchas otras funciones.**

La zonula adherens provee adhesión lateral entre células epiteliales.

La integridad de las superficies epiteliales depende en gran medida de la adhesión lateral de las células entre sí y de su capacidad de resistir la separación. Aunque en la zonula occludens hay una fusión de membranas celulares contiguas, su resistencia ante el estrés mecánico es limitada. El refuerzo de esta región depende de un sitio de unión fuerte por debajo de la zonula occludens. Al igual que la zonula occludens, este dispositivo de adhesión lateral se presenta en la forma de una banda continua o cinturón alrededor de la célula; por ende, esta unión adherente ha recibido el nombre de **zonula adherens**. La zonula adherens está compuesta por la molécula de adhesión **cadherina E**, que es una proteína transmembrana. En el lado citoplasmático, la cola de la cadherina E está unida a **catenina** (Fig. 5.19a). El **complejo cadherina E-catenina** resultante se une a **vinculina** y **actinina** α, y es necesario para la interacción de las cadherinas con los filamentos de actina del citoesqueleto. Los componentes extracelulares de las moléculas de cadherina E de células contiguas están ligados por **iones Ca2^{+}** o por una proteína vinculadora extracelular adicional. Por consiguiente, la integridad morfológica y funcional de la zonula adherens es calciodependiente. La eliminación del Ca^{2+} conduce a la disociación de las moléculas de cadherina E y a la desintegración de la unión. Estudios recientes indican que el **complejo cadherina E-catenina** actúa como una molécula maestra en la regulación no sólo de la adhesión celular, sino también de la polaridad, la diferenciación, la migración, la proliferación y la supervivencia de las células epiteliales.

Al examinarla con el MET, la zonula adherens se caracteriza por un espacio uniforme de 15 a 20 nm entre las membranas celulares contiguas (Fig. 5.19b). El **espacio intercelular** tiene poca electrodensidad y aparece casi transparente, pero es obvio que está ocupado por los componentes extracelulares de las moléculas de cadherina E enfrentadas y por iones Ca^{2+}. Dentro de los confines de la zonula adherens, a lo largo del lado citoplasmático de la membrana de cada célula, hay un material de electrodensidad moderada llamado **placa filamentosa**. Este material corresponde al componente citoplasmático de los **complejos cadherina E-catenina** y a las proteínas asociadas (actinina α y vinculina) a los que se fijan los filamentos de actina. Los datos disponibles también indican que la placa filamentosa es la sustancia que se tiñe en la microscopia óptica, o sea, la barra terminal. En asociación con el material electrodenso, hay un conjunto de **filamentos de actina** de 6 nm que se extienden a través del citoplasma apical de la célula epitelial, el llamado "velo terminal".

La fascia adherens es una unión laminar que estabiliza tejidos no epiteliales.

Las adherencias físicas que ocurren entre las células de tejidos que no son epitelios suelen ser poco prominentes, pero hay al menos una excepción notable. Las células musculares cardíacas se disponen extremo con extremo para formar unidades contráctiles alargadas. Las células están unidas entre sí por una combinación de desmosomas (macula adherentes) típicos y **amplias placas de adhesión** que, desde el punto de vista morfológico, se parecen a la zonula adherens de las células epiteliales. Dado que no es anular o zonular, sino que tiene una superficie amplia, la adhesión se denomina **fascia adherens** (Fig. 5.20).

En el nivel molecular, la estructura de la fascia adherens es semejante a la de la zonula adherens; también contiene la **proteína ZO-1 de la zonula occludens** hallada en las uniones estrechas de las células epiteliales.

La macula adherens (desmosoma) provee una adhesión puntual focalizada entre células epiteliales.

La **macula adherens** [lat. *macula,* mancha] es una estructura de adhesión célula-célula que provee una adherencia particularmente fuerte, como lo demuestran los estudios de microdisección. La

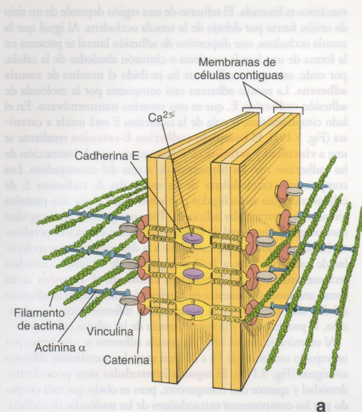




FIGURA 5.19 • **Zonula adherens. a.** Diagrama de la organización molecular de la zonula adherens. Los filamentos de actina de las células contiguas están vinculados con el complejo cadherina E-catenina a través de actinina α y vinculina. El complejo cadherina E-catenina interacciona con moléculas idénticas incluidas en la membrana plasmática de la célula contigua. Las interacciones entre las proteínas transmembrana son mediadas por iones calcio. **b.** Microfotografía electrónica de la zonula adherens de la Figura 5.14a vista con más aumento. Aquí, las membranas plasmáticas se encuentran separadas por un espacio intercelular de relativa uniformidad. El espacio intercelular aparece claro y sólo contiene escasa cantidad de un material electrodenso difuso que corresponde a los dominios extracelulares de las cadherinas E. El lado citoplasmático de la membrana plasmática se asocia con un material de electrodensidad moderada que contiene filamentos de actina. 100.000 ×.

macula adherens fue descrita originalmente en las células epidérmicas y bautizada **desmosoma** [gr. *desmós,* unión o vínculo + *sóoma,* cuerpo]. Estas uniones están ubicadas en la región lateral de la célula, a la manera de múltiples puntos de soldadura (véase la Fig. 5.14a), y median el contacto célula-célula directo porque proveen sitios de fijación para los filamentos intermedios. Cada vez más datos indican que la macula adherens, además de tener una función estructural, participa en la morfogénesis y en la diferenciación de los tejidos.

En los epitelios simples formados por células cúbicas o cilíndricas, la macula adherens se encuentra en conjunto con las uniones ocluyente (zonula occludens) y adherente (zonula adherens). Sin embargo, la macula adherens ocupa sitios pequeños focalizados en la superficie celular lateral; no es una estructura continua alrededor de la célula como la zonula adherens. Por consiguiente, un corte perpendicular a la superficie de una célula que pasa a través de toda la superficie lateral con frecuencia no incluirá ninguna macula adherens. No obstante, el corte siempre incluirá la zonula adherens.

En la región de la macula adherens, las desmogleínas y las desmocolinas proveen el enlace entre las membranas plasmáticas de las células contiguas.

Con la microscopia electrónica, se comprueba que la macula adherens tiene una estructura compleja. En el lado citoplasmático de la membrana plasmática de cada una de las células contiguas, hay una estructura discoide compuesta por un material muy denso llamada **placa de adhesión del desmosoma**. Esta estructura mide alrededor de 400 × 250 × 10 nm y fija **filamentos intermedios** (Fig. 5.21a). Parece que los filamentos describen asas que se introducen en las placas de adhesión y vuelven a salir hacia el citoplasma. Se cree que desempeñan un papel en la disipación de las fuerzas físicas por toda la célula desde el sitio de adhesión. En el nivel molecular, cada placa de adhesión está compuesta por varias proteínas constitutivas, sobre todo **desmoplaquinas** y **placoglobinas**, capaces de fijar filamentos intermedios (Fig. 5.21b).

El **espacio intercelular** de la macula adherens es visiblemente más ancho (hasta 30 nm) que el de la zonula adherens y está ocupado por una banda central densa, la **línea intermedia**. Esta línea corresponde a las regiones extracelulares de las glucoproteínas transmembrana, las **desmogleínas** y las **desmocolinas**, que pertenecen a la familia cadherínica de moléculas de adhesión celular dependientes de Ca^{2+}. En presencia de Ca^{2+}, las regiones extracelulares de las desmogleínas y las desmocolinas se unen a moléculas enfrentadas idénticas pertenecientes a células contiguas (unión homotípica u homofílica). Estudios de cristalografía de rayos X indican que el dominio de fijación extracelular de las proteínas de una célula interacciona con dos dominios cadherínicos adyacentes en una orientación antiparalela, con lo que se forma una **cremallera cadherínica**



FIGURA 5.20 • **Fascia adherens.** Microfotografía electrónica que muestra la unión terminoterminal (extremo con extremo) entre dos células musculares cardíacas. El espacio intercelular se ve como una fina banda clara con ondulaciones. En el lado citoplasmático de la membrana plasmática de cada célula, puede verse un material electrodenso similar al de la zonula adherens que contiene filamentos de actina. Dado que la superficie de adhesión se parece más a una lámina ancha que a una banda circunferencial, esta estructura recibe el nombre de fascia adherens. 38.000 ×.

ca continua en la región del desmosoma (véase la Fig. 5.21b). Las regiones citoplasmáticas de las desmogleínas y las desmocolinas son componentes integrales de la placa de adhesión desmosómica. Interaccionan con las **placoglobinas** y con las **desmoplaquinas** que intervienen en el armado del desmosoma y en la fijación de los **filamentos intermedios**.

Las células de diferentes epitelios necesitan distintos tipos de adhesiones.

En los epitelios que sirven como barreras fisiológicas, el complejo de unión es de particular importancia porque actúa para crear una barrera perdurable que permite que las células formen compartimientos y restrinjan el libre paso de sustancias a través del epitelio. Aunque es la zonula occludens del complejo de unión la que principalmente cumple esta función, son las propiedades adhesivas de las zonulae y las maculae adherentes las que protegen contra el quebrantamiento físico de la barrera. En otros epitelios hace falta una adhesión mucho más fuerte entre las células en varios planos. En el epitelio estratificado plano de la epidermis, por ejemplo, una gran cantidad de maculae adherentes mantiene la adhesión entre las células contiguas. En el músculo cardíaco, donde también se necesita una adhesión fuerte, una combinación de macula adherens y fascia adherens sirve para este propósito.

Uniones comunicantes

Las **uniones comunicantes** (*maculae communicantes*), también llamadas **uniones de hendidura** o **nexos**, son las únicas estructuras celulares conocidas que permiten el paso directo de moléculas de señal de una célula a otra. Están en una gran variedad de tejidos, incluidos los epitelios, el músculo liso y cardíaco y los nervios. Las uniones de hendidura son importantes en los tejidos en los cuales la actividad de las células contiguas debe estar coordinada, como en los epitelios ocupados en el transporte de líquidos y electrolitos, en el músculo liso vascular e intestinal y en el músculo cardíaco. Una macula communicans consiste en una **acumulación de poros** o **canales transmembrana** dispuestos muy juntos. Estas uniones permiten que las células intercambien iones, moléculas reguladoras y metabolitos pequeños a través de los poros. La cantidad de poros en una unión comunicante puede variar mucho, al igual que puede variar la cantidad de uniones comunicantes entre las células contiguas.

Para estudiar la estructura y la función de las uniones de hendidura, pueden utilizarse varios métodos.

Para estudiar las uniones de hendidura, se han utilizado diversos procedimientos, incluida la inyección de colorantes y compuestos fluorescentes o radiomarcados y la medición del flujo de una corriente eléctrica entre las células contiguas. En los estudios con colorantes, un colorante fluorescente se inyecta con una micropipeta en una célula. Después de un período de tiempo corto, el colorante puede verse con facilidad en las células vecinas más cercanas. Los estudios de conductancia eléctrica permiten comprobar que las células contiguas que poseen uniones de hendidura exhiben una resistencia eléctrica baja entre ellas, aunque el flujo de corriente sea alto; por consiguiente, este tipo de uniones también recibe el nombre de **uniones de baja resistencia**.

Las técnicas actuales de la biología molecular permiten aislar clones de cDNA que codifican una familia de proteínas de unión de hendidura (conexinas) y expresarlos en células de cultivo. Las conexinas expresadas en células transfectadas producen uniones de hendidura que pueden aislarse y estudiarse por métodos moleculares y bioquímicos, al igual que por las técnicas mejoradas de generación de imágenes aportadas por la cristalografía electrónica y la microscopia de fuerza atómica.

Las uniones de hendidura están formadas por 12 subunidades de proteínas pertenecientes a la familia de las conexinas.

Cuando se examina con el MET, la **unión de hendidura** aparece como una región de contacto entre las membranas plasmáticas de células contiguas (Fig. 5-22a). Para estudiar la estructura de este tipo de uniones, se han utilizado técnicas de generación de imágenes de alta resolución, como la microscopia crioelectrónica. Los estudios de este tipo permiten ver grupos de **canales** muy juntos,

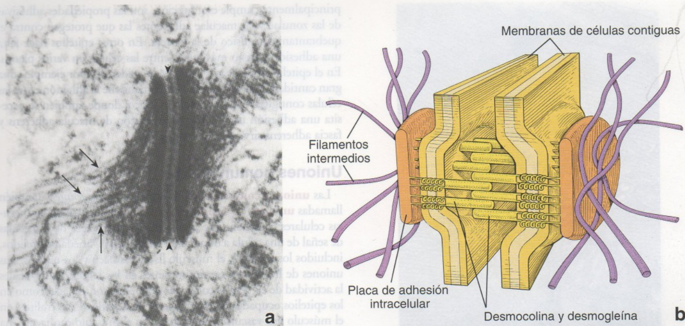


FIGURA 5.21 • Estructura molecular de la macula adherens (desmosoma). a. Microfotografía electrónica de una macula adherens en la que se ve que los filamentos intermedios (*flechas*) se fijan a una placa de adhesión intracelular electrodensa ubicada en el lado citoplasmático de la membrana plasmática. El espacio intercelular también está ocupado por un material electrodenso (*puntas de flecha*) que contiene desmocolinas y desmogleínas. Por debajo y por arriba de la macula adherens, el espacio intercelular no es visible debido a la extracción de la membrana plasmática con el fin de destacar los componentes de esta estructura de unión. 40.000 ×. (Gentileza del doctor Ernst Kallenbach.) **b.** Representación esquemática de la estructura de la macula adherens. Obsérvese la placa de adhesión intracelular a la que se fijan los filamentos intermedios. Las porciones extracelulares de las desmocolinas y las desmogleínas de células contiguas interaccionan entre sí en la región focalizada del desmosoma para formar la "cremallera" cadherínica.

cada uno formado por **dos hemicanales** llamados **conexones**, que están incluidos en las membranas enfrentadas. Estos canales están formados por pares de conexones que cruzan el espacio extracelular entre las células contiguas. El conexón de una membrana celular está alineado con precisión para acoplarse a un conexón coincidente en la membrana de la célula contigua y así, como el nombre lo implica, permitir la comunicación entre las células.

Cada conexón tiene seis subunidades simétricas de una proteína integral de la membrana llamada **conexina (Cx)**, que se aparea con una proteína similar proveniente de la membrana contigua. En consecuencia, el canal completo está compuesto por 12 subunidades que adoptan una distribución circular para formar un canal cilíndrico de 10 nm de longitud y 2,8 nm de diámetro a través de la membrana (Fig. 5.22b).

Hasta ahora se han identificado alrededor de 21 proteínas de la familia de las conexinas. Todas atraviesan la bicapa lipídica cuatro veces (o sea, que tienen cuatro dominios transmembrana). La mayor parte de los conexones se aparean con conexones idénticos (interacción homotípica) en la membrana plasmática contigua. Estos canales permiten el paso equilibrado de moléculas en ambas direcciones; sin embargo, los canales heterotípicos pueden tener una función asimétrica y permitir el paso de ciertas moléculas más rápido en una dirección que en la otra.

Con el microscopio de fuerza atómica, han podido verse los cambios de conformación de las conexinas que conducen a la apertura o el cierre de los canales de la unión de hendidura.

Estudios microscópicos electrónicos anteriores de uniones de hendidura aisladas indicaban que los canales de esta unión se abrían y se cerraban por la contorsión de las subunidades de conexinas (Fig. 5.22c), pero estudios recientes realizados con el microscopio de fuerza atómica (MFA) proveen una visión dinámica de los cambios de la conformación que ocurren en los conexones. Los canales en las uniones de hendidura pueden fluctuar con rapidez entre un estado abierto y uno cerrado por medio de cambios reversibles en la conformación de las conexinas individuales. El cambio de la conformación de las moléculas de conexina que desencadena el cierre de los canales de la unión de hendidura en su superficie extracelular parece que es inducido por los iones Ca^{2+} (Fig. 5.23). No obstante, también se han identificado otros mecanismos de compuerta independientes del calcio que causan el cierre y la apertura de las regiones citoplasmáticas de los canales de las uniones de hendidura.

Las mutaciones de los genes de las conexinas son factores patogénicos principales en muchas enfermedades. Por ejemplo, la mutación del gen que codifica la conexina 26 (Cx26) se asocia con hipoacusia congénita. Las uniones de hendidura formadas por Cx26 están en el oído interno y tienen a su cargo la recirculación de K^{+} en el epitelio sensorial coclear. Otras mutaciones, que afectan los genes Cx46 y Cx50, se descubrieron en pacientes con cataratas hereditarias. Ambas proteínas están en el cristalino del ojo y forman uniones de hendidura extensas entre las células epiteliales subcapsulares y las fibras del cristalino. Estas uniones de hendidura cumplen un papel decisivo en la entrega de sustancias nutritivas al medio avascular del cristalino y en la eliminación de metabolitos desde él.

En el Cuadro 5.4, se ofrece una reseña de las características de todas las uniones descritas en este capítulo.

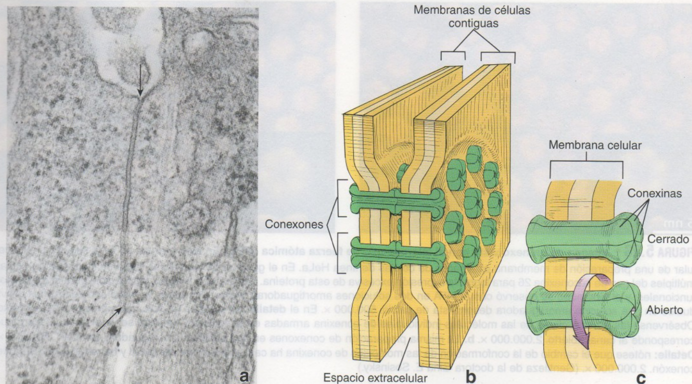


FIGURA 5.22 • **Estructura de un nexo (unión de hendidura). a.** Microfotografía electrónica que muestra las membranas plasmáticas de dos células contiguas que forman una unión de hendidura. Las membranas trilaminares (*flechas*) se aproximan mucho de manera que el espacio intercelular queda reducido a una brecha de 2 nm de ancho. 76.000 ×. **b.** Dibujo de un nexo en el que se ilustran las membranas de las células contiguas y los componentes estructurales de la membrana que forman las comunicaciones o canales entre las dos células. Cada canal está formado por una agrupación circular de seis subunidades, proteínas transmembrana con forma de clava que atraviesan todo el espesor de la membrana plasmática de cada célula. Estos complejos, llamados *conexones*, tienen una abertura central de alrededor de 2 nm de diámetro. Los canales formados por la coincidencia de los pares de conexones complementarios contiguos permiten el flujo de moléculas pequeñas a través del canal, pero no hacia el espacio intercelular. En cambio, las sustancias que hay en el espacio intercelular pueden atravesar la región de un nexo al fluir alrededor de los complejos de conexones, pero no pueden introducirse en los canales. **c.** El diámetro del canal en un conexón individual es regulado por cambios reversibles en la conformación de las conexinas individuales.

Especializaciones morfológicas de la superficie celular lateral

Los pliegues de la superficie celular lateral crean las prolongaciones citoplasmáticas interdigitadas de las células contiguas.

Las **superficies laterales** de ciertas células epiteliales exhiben un límite tortuoso como consecuencia de **repliegues** a lo largo del borde que está en contacto con el de su vecina (Fig. 5.24). Estos repliegues aumentan la extensión de la superficie lateral de la célula y son particularmente prominentes en los epitelios que participan en el transporte de líquidos y electrolitos, como los epitelios del intestino y de la vesícula biliar.

En el transporte activo de líquidos, la ATPasa de Na^+/K^+, ubicada en la membrana plasmática lateral, bombea iones sodio desde el citoplasma hacia el espacio intercelular lateral. Luego se difunden aniones a través de la membrana para mantener la neutralidad eléctrica, y el agua se difunde desde el citoplasma hacia el espacio intercelular impulsada por el gradiente osmótico que se produce entre la concentración de sal en el espacio intercelular y su concentración en el citoplasma. El **espacio intercelular** se dilata por la acumulación del líquido que se mueve a través del epitelio, pero sólo puede hacerlo hasta cierto límite por las uniones que hay en las regiones apical y basal de la célula. La presión hidrostática aumenta gradualmente en el espacio intercelular e impulsa un líquido en esencia isotónico desde este espacio hacia el tejido conjuntivo subyacente. La unión ocluyente en el extremo apical del espacio intercelular impide que el líquido avance en la dirección opuesta. A medida que la acción de la bomba de sodio vacía el citoplasma de sal y agua, éste se reabastece por difusión a través de la membrana plasmática apical, cuya superficie está aumentada por la presencia de microvellosidades, con lo que se permite el movimiento continuo de líquido desde la luz hacia el tejido conjuntivo siempre que la ATPasa de Na^+/K^+ se mantenga activa.

■ LA REGIÓN BASAL Y SUS ESPECIALIZACIONES EN LA ADHESIÓN CÉLULA-MATRIZ EXTRACELULAR

La región basal de las células epiteliales se caracteriza por varios elementos:

- **Membrana basal**, una estructura especializada que está junto a la superficie basal de las células epiteliales y la estroma de tejido conjuntivo subyacente.

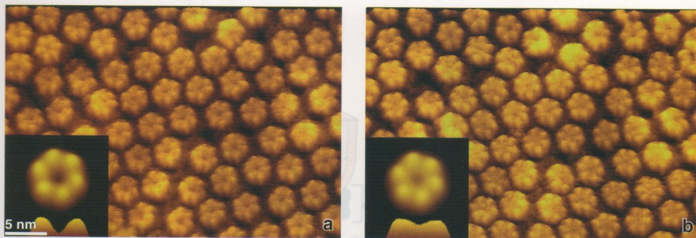


FIGURA 5.23 • **Imagen de un nexo visto con el microscopio de fuerza atómica (MFA).** En esta imagen, se ve la superficie extracelular de una preparación de membrana plasmática de células de línea HeLa. En el genoma de las células HeLa se incorporaron copias múltiples del gen de la conexina 26 para lograr la expresión excesiva de esta proteína. La conexina 26 se autoensambla para formar nexos funcionales; y el fenómeno se observó con el MFA en dos soluciones amortiguadoras (buffer) diferentes. **a.** Nexo con conexones individuales en una solución amortiguadora desprovista de calcio. 500.000 ×. En el **detalle**, se muestra un solo conexón con más aumento. Obsérvense las siluetas claras de las moléculas individuales de conexina armadas en el conexón. También se ve el centro oscuro que corresponde al canal abierto. 2.000.000 ×. **b.** La misma preparación de conexones en una solución amortiguadora con Ca^{2+}. 500.000 ×. **Detalle:** nótese que el cambio de la conformación de las moléculas de conexina ha causado el cierre del canal y ha reducido la altura del conexón. 2.000.000 ×. (Gentileza de la doctora Gina E. Sosinsky.)

- **Uniones célula-matriz extracelular**, que fijan la célula a la matriz extracelular y consisten en adhesiones focales y hemidesmosomas.
- **Repliegues de la membrana celular basal**, que aumentan la extensión de la superficie celular y que facilitan las interacciones morfológicas entre las células y las proteínas de la matriz extracelular.

Estructura y función de la membrana basal

El término **membrana basal** fue acuñado originalmente para designar una capa amorfa y densa, de espesor variable, adosada a la superficie basal de los epitelios. Aunque una estructura prominente llamada "membrana basal" se ve con la tinción de hematoxilina y eosina (H-E) en unos pocos sitios, como la tráquea (Fig. 5.25) y, a veces, en la vejiga urinaria y en los uréteres, la membrana basal necesita tinciones especiales para que pueda verse con el microscopio óptico. Este requerimiento es consecuencia, en parte, de su delgadez y del efecto de la eosina, que la torna indistinguible del tejido conjuntivo contiguo. En la tráquea, la estructura que con frecuencia se designa como membrana basal incluye no sólo la verdadera membrana basal, sino también una capa adicional de fibrillas colágenas poco espaciadas y bien alineadas que pertenecen al tejido conjuntivo.

En contraste con la tinción de H-E (Fig. 5.26a), la **técnica de PAS (ácido peryódico-reactivo de Schiff)** (Fig. 5.26b) produce una **reacción positiva** a la altura de la membrana basal. Así, ésta aparece como una delgada línea de color rojo púrpura bien definida entre el epitelio y el tejido conjuntivo. El colorante reacciona con las porciones sacáridas de los proteoglucanos y se acumula en cantidad y densidad suficientes como para tornar visible la membrana basal en la microscopia óptica. Las técnicas que comprenden la reducción de sales de plata por los sacáridos oscurecen la membrana basal (argentofilia) y también se utilizan para demostrar esta estructura.

Si bien es clásico describir la **membrana basal** como asociada exclusivamente con los epitelios, los sitios **PAS positivos** y **argentófilos** semejantes pueden comprobarse alrededor de las células de sostén del sistema nervioso periférico (células de Schwann), de los adipocitos y de las células musculares (Fig. 5.27); este fenómeno contribuye a delinearlas mejor para que no se confundan con el tejido conjuntivo circundante en los cortes histológicos. Las células del tejido conjuntivo que no son adipocitos no exhiben una PAS positividad ni una argentofilia semejantes. Que la mayor parte de las células conjuntivas no estén rodeadas de material de membrana basal concuerda con su falta de adhesión a las fibras del tejido conjuntivo. En efecto, para funcionar, tienen que migrar dentro del tejido en respuesta a los estímulos adecuados.

La lámina basal es el sitio de adhesión estructural para las células que están encima y el tejido conjuntivo que está debajo.

Las descripciones anteriores de la lámina basal correspondían a la investigación de especímenes preparados mediante técnicas de rutina para la microscopia electrónica. El examen del sitio de las **membranas basales** epiteliales con el ME permite comprobar la existencia de una capa bien definida de material de matriz electrodenso, de 40 a 60 nm de espesor, entre el epitelio y el tejido conjuntivo subyacente (Fig. 5.28), llamada **lámina basal** o, a veces, **lámina densa**. Vista con alta resolución, esta capa exhibe una red de filamentos finos de 3 a 4 nm, compuestos por **lamininas**, **moléculas de colágeno tipo IV** y diversos **proteoglucanos** y **glucoproteínas** asociados. Entre la lámina basal y la célula, hay un espacio que es relativamente claro o electrolúcido, la **lámina lúcida** (también de alrededor de 40 nm de espesor). Este espacio contiene las regiones extracelulares de las moléculas de adhesión celular, en su mayoría son **receptores de fibronectina** y **de laminina**. Estos receptores son miembros de la gran familia de proteínas transmembrana conocidas como "integrinas".

CUADRO 5.4 Reseña de las uniones célula-célula y célula-matriz extracelular

	Clasificación	Proteínas de unión principales	Ligandos extracelulares	Componentes del citoesqueleto	Proteínas de fijación intracelulares asociadas	Funciones
Unión ocluyente (*célula-célula*)	Zonula occludens (unión estrecha)	Ocludinas, claudinas, JAM	Ocludinas, claudinas, JAM en la célula contigua	Filamentos de actina	ZO-1, ZO-2, ZO-3, AF-6, cingulina, simplectina, ASIP/Par3, Rab36, Rab13, Rab8, Sec4, Sec6, Sec8	Sella el espacio entre células contiguas para inhibir el paso de moléculas (permeabilidad), define la región apical de la membrana plasmática, participa en la señalización celular
Uniones adherentes (*célula-célula*)	Zonula adherens	Complejo cadherina E/catenina	Complejo cadherina E/catenina en la célula contigua	Filamentos de actina	Actinina α, vinculina	Acopla el citoesqueleto de actina a la membrana plasmática en las regiones de adhesión intercelular
Uniones adherentes (*célula-célula*)	Macula adherens (desmosoma)	Cadherinas (p. ej., desmogleínas, desmocolinas)	Desmogleínas y desmocolinas en la célula contigua	Filamentos intermedios	Desmoplaquina, placoglobinas	Acopla los filamentos intermedios a la membrana plasmática en las regiones de adhesión intercelular
Uniones adherentes (*célula-matriz extracelular*)	Adhesión focal (contacto focal)	Integrinas	Proteínas de la matriz extracelular (p. ej., fibronectina)	Filamentos de actina	Vinculina, talina, actinina α, paxilina	Fija el citoesqueleto de actina a la matriz extracelular, percibe y transduce señales del exterior de la célula
Uniones adherentes (*célula-matriz extracelular*)	Hemidesmosoma	Integrinas (integrina $\alpha_6\beta_4$), colágeno XVII	Proteínas de la matriz extracelular (p. ej., laminina 5, colágeno IV)	Filamentos intermedios (posiblemente microtúbulos y filamentos de actina a través de la interacción con la plectina)	Proteínas símil desmoplaquina, BP 230, plectina, erbina	Fija los filamentos intermedios a la matriz extracelular
Unión comunicante (*célula-célula*)	Unión de hendidura (nexo)	Conexina	Conexina en la célula contigua	Ninguno	No conocidas	Crea un canal entre dos células contiguas para el paso de iones y moléculas pequeñas



FIGURA 5.24 • **Interdigitaciones laterales.** En esta microfotografía electrónica, se ven interdigitaciones entre las superficies laterales de dos células absortivas contiguas de la mucosa intestinal. 25.000 ×.

Con el advenimiento de técnicas histológicas nuevas para la ME, parece que la lámina lúcida es un artefacto de fijación; en el estado vivo, la lámina basal está compuesta por una capa simple de lámina densa.

Si se fija por el método de congelación a baja temperatura y alta presión (HPF = h*igh*-p*ressure freezing*), sin el uso de fijadores químicos, el espécimen para el ME retiene mucho más tejido que las muestras fijadas con el glutaraldehído de rutina. *El examen microscópico electrónico de este tipo de especímenes permite comprobar que la lámina basal está compuesta sólo por la lámina densa.* No hay lámina lucida. En consecuencia, la lámina lúcida sería un artefacto de la fijación química que aparece cuando las células epiteliales se retraen y se alejan de una concentración elevada de macromoléculas depositadas junto a la región basal de las células epiteliales. Es probable que la causa sea la deshidratación rápida que ocurre durante la preparación del tejido para la microscopia electrónica. Otras estructuras visibles con la microscopia electrónica tradicional tampoco aparecen cuando los tejidos se preparan con el método HPF (Fig. 5.29).

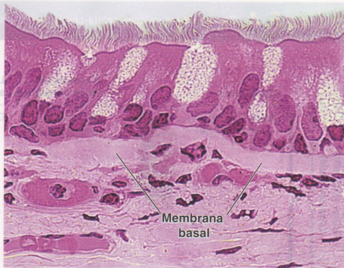


FIGURA 5.25 • **Membrana basal traqueal.** Microfotografía de un corte teñido con H-E del epitelio seudoestratificado ciliado de la tráquea. La membrana basal se ve como una gruesa estructura homogénea justo por debajo del epitelio. En realidad, es una parte del tejido conjuntivo y está compuesta principalmente por una agrupación densa de fibrillas colágenas. 450 ×.

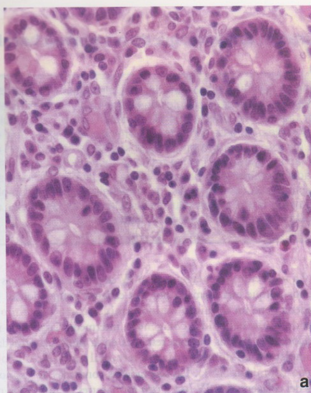
En las células no epiteliales, la lámina basal recibe el nombre de "lámina externa".

Las **células musculares**, los **adipocitos** y las **células de sostén de los nervios periféricos** poseen un material extracelular electrodenso que se parece a la lámina basal del epitelio. Este material también es PAS positivo, como se describió antes (véase la Fig. 5.27). Aun cuando en la microscopia óptica el término **membrana basal** no suele aplicarse al material extracelular tingible de estas células no epiteliales, en la microscopia electrónica, es habitual el uso de los términos **lámina basal** o **lámina externa**.

La lámina basal contiene moléculas que se reúnen para formar una estructura de forma laminar.

El análisis de láminas basales provenientes de epitelios de varios sitios (glomérulos renales, pulmón, córnea, cristalino del ojo) indica que están compuestas por alrededor de 50 proteínas que pueden clasificarse en cuatro grupos: colágenos, lamininas, glucoproteínas y proteoglucanos. Las células epiteliales y otros tipos celulares que poseen una lámina externa sintetizan y secretan estas proteínas.

- **Colágenos**. En la lámina basal hay, por lo menos tres especies de colágeno, que son sólo una fracción de los 28 tipos que hay aproximadamente en el organismo. El componente principal, que comprende el 50% de todas las proteínas de la lámina basal, es el **colágeno tipo IV**. En la sección siguiente, se comentan las características moleculares y la función del colágeno tipo IV como formador de un andamiaje de lámina basal. La presencia de isoformas diferentes de colágeno tipo IV provee especificidad a la lámina basal asociada con distintos tejidos. En la lámina basal, también hay dos tipos de colágenos no fibrilares, el **colágeno tipo XV** y el **colágeno tipo XVIII**. El colágeno tipo XV



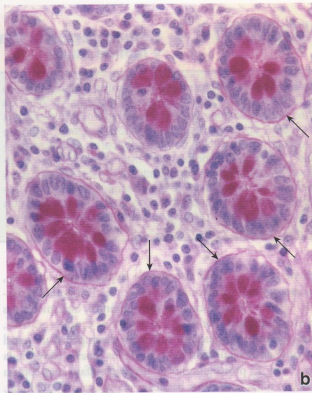


FIGURA 5.26 • **Microfotografías de cortes seriados de glándulas intestinales en el colon.** Las glándulas de esta muestra se han seccionado en sentido transversal y aparecen como estructuras redondeadas. **a.** Este corte se coloreó con H-E. Obsérvese que no se han teñido la membrana basal ni la mucina de las células caliciformes. 550 ×. **b.** Este corte se coloreó con la técnica de PAS. La membrana basal se ve como una delgada línea color rojo púrpura (*flechas*) entre la base de las células epiteliales de las glándulas y el tejido conjuntivo contiguo. La mucina de las células caliciformes también es PAS positiva. 550 ×.

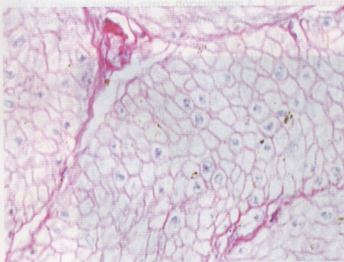


FIGURA 5.27 • **Lámina externa de las células musculares lisas.** El corte que se muestra en esta microfotografía se ha teñido con la técnica de PAS y se ha sometido a una coloración de contraste con hematoxilina (núcleos pálidos). Las células musculares se seccionaron en sentido transversal y aparecen como siluetas poligonales porque hay material de membrana basal PAS positivo alrededor de cada una de ellas. El citoplasma no se tiñe con esta técnica. El plano de corte puede no pasar por la parte de la célula que contiene el núcleo; por consiguiente, no todos los "polígonos" celulares tienen un núcleo, pero en algunas células, el núcleo pálido es bien visible. 850 ×.

desempeña un papel importante en la estabilización de la estructura de la lámina externa en las células musculares esqueléticas y cardíacas, mientras que el colágeno tipo XVIII está, sobre todo, en las láminas basales vasculares y epiteliales, y se cree que interviene en la angiogénesis. Además, el **colágeno tipo VII** forma las fibrillas de anclaje que vinculan la lámina basal con la lámina reticular subyacente (que se describe más adelante).

- **Lamininas**. Estas moléculas glucoproteicas (140 a 400 kDa) con forma de cruz están compuestas por tres cadenas polipeptídicas. Son indispensables para iniciar el armado de la lámina basal. Las lamininas poseen sitios de unión para diferentes **receptores integrínicos** de la región basal de las células epiteliales suprayacentes. Participan en muchas **interacciones célula-matriz extracelular**. También cumplen funciones en el desarrollo, en la diferenciación y en el remodelado del epitelio. Hay unas 15 isoformas diferentes de moléculas de laminina.
- **Entactina/nidógeno**. Esta glucoproteína sulfatada pequeña (150 kDa), con forma de varilla, sirve como vínculo entre la **laminina** y la **red de colágeno tipo IV** en casi todas las láminas basales. Cada molécula de entactina está organizada en dominios bien definidos que fijan el calcio, sustentan la adhesión celular, promueven el quimiotactismo y la fagocitosis de los neutrófilos e interaccionan con laminina, perlecano, fibronectina y colágeno tipo IV.
- **Proteoglucanos**. Es probable que una gran parte del volumen de la lámina basal sea atribuible a su contenido de proteoglucanos. Los proteoglucanos consisten en un **centro de proteína**

• RECUADRO 5.4 Consideraciones funcionales: terminología de membrana basal y lámina basal

Los términos **membrana basal** y **lámina basal** aparecen usados de modo incongruente en la bibliografía. Algunos autores hablan de *membrana basal* tanto en la microscopia óptica como en la microscopia electrónica. Otros dejan de lado este término y hablan de *lámina basal* en ambas microscopias. Dado que la denominación *membrana basal* se originó en la era de la microscopia óptica, en este libro se usará únicamente en el contexto de las descripciones de preparados vistos con el microscopio óptico y sólo en relación con los epitelios. El término *lámina basal* de la microscopia electrónica será reservado para las descripciones ultraestructurales con el fin de hacer alusión a la delgada capa extracelular que se encuentra entre el tejido conjuntivo y las células epiteliales. En este contexto, el término *membrana basal* de la microscopia óptica en realidad incluye la combinación de la lámina basal y la lámina reticular subyacente. La denominación **lámina externa** será utilizada para identificar esta misma capa cuando forme un revestimiento celular completo, como ocurre en las células musculares y en las células de sostén del sistema nervioso periférico.

que tiene fijadas **cadenas laterales de heparán sulfato** (p. ej., perlecano, agrina), **condroitín sulfato** (p. ej., bamacano) o **dermatán sulfato**. Dado su carácter muy aniónico, estas moléculas están muy hidratadas. Por su **alta densidad de cargas negativas**, se cree que los proteoglucanos sulfatados desempeñan un papel importante en la regulación del paso de los iones a través de la lámina basal. El proteoglucano de heparán sulfato más común que está en todas las láminas basales es el **perlecano** (400 kDa), una molécula grande con muchos dominios. Este proteoglucano provee interconexiones adicionales con la lámina basal por medio de su unión a la laminina, al colágeno tipo IV y a la entactina/nidógeno. La **agrina** (500 kDa) es otra molécula importante que está casi con exclusividad en la membrana basal glomerular del riñón. Cumple una función destacada en la filtración renal y en las interacciones célula-matriz extracelular.

La estructura molecular del colágeno tipo IV determina su papel en la formación de la supraestructura reticular de la lámina basal.

La **molécula de colágeno tipo IV** se parece a la de otros colágenos porque está formada por tres cadenas polipeptídicas. Cada cadena tiene un **dominio aminoterminal corto (dominio 7S)**, un **dominio helicoidal colagenoso** intermedio largo (que interacciona con las dos cadenas restantes en la molécula armada por completo) y un **dominio carboxiterminal globular no colagenoso (dominio NC1)**. Las seis cadenas conocidas de las moléculas del colágeno tipo IV ($\alpha1$ a $\alpha6$) forman tres conjuntos de moléculas helicoidales triples denominadas **protómeros de colágeno**. Reciben el nombre de protómeros $[\alpha1(IV)]_2\alpha2(IV)$, $\alpha3(IV)\alpha4(IV)\alpha5(IV)$ y $[\alpha5(IV)]_2\alpha6(IV)$ (véase el Cuadro 6.2).

El armado de los protómeros comienza cuando los tres dominios NC1 se reúnen para formar un **trímero NC1** (Fig. 5.30). El paso siguiente en el armado de la estructura de la lámina basal es la formación de **moléculas diméricas de colágeno tipo IV**. Esto se logra cuando dos trímeros NC1 interaccionan para generar un **hexámero NC1**. A continuación, cuatro dímeros se unen a la altura del dominio 7S para formar un **tetrámero**. El dominio 7S del



FIGURA 5.28 • **Microfotografía electrónica de dos células epiteliales contiguas con su lámina basal.** En la foto sólo se ven la porción basal de las dos células y parte de sus núcleos (*N*). El espacio intercelular está parcialmente desdibujado por las interdigitaciones laterales entre las dos células (*flechas*). La lámina basal (*BL*) aparece como una banda fina que sigue el contorno de la superficie basal de la célula suprayacente. Por debajo de la lámina basal, hay gran cantidad de fibrillas colágenas (reticulares) que se han seccionado en sentido transversal. 30.000 ×.

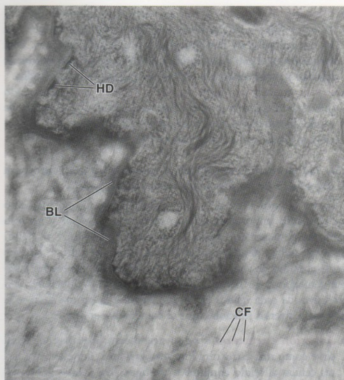


FIGURA 5.29 • Microfotografía electrónica de células epiteliales preservadas mediante congelación a baja temperatura y alta presión. En esta microfotografía electrónica, se ve la región basal de una célula epitelial proveniente de la piel humana. La muestra se preparó mediante congelación a baja temperatura y alta presión, método que retiene más componentes de los tejidos que la fijación química. Obsérvese que aquí no se distingue una lámina densa o una lámina lúcida separadas. Es muy probable que la lámina lúcida sea un artefacto que aparece cuando la célula epitelial se retrae y se aleja de una concentración elevada de macromoléculas ubicadas justo por debajo de la célula. Las macromoléculas muy concentradas de esta región se precipitan y dan origen al artefacto conocido como "lámina densa". *BL*, lámina basal; *HD*, hemidesmosoma; *CF*, fibrillas colágenas. 55.000 ×. (Gentileza de Douglas R. Keene.)

tetrámero (llamado caja 7S) determina la geometría del tetrámero. Por último, cuando otros tetrámeros de colágeno interaccionan extremo con extremo, aparece la **armazón de colágeno tipo IV**. Esta armazón forma la supraestructura de la lámina basal. El armado de esta supraestructura está determinado genéticamente. Las que contienen protómeros $[\alpha1(IV)]_2\alpha2(IV)$ están en todas las láminas basales. Las que tienen protómeros $\alpha3(IV)\alpha4(IV)\alpha5(IV)$ aparecen sobre todo en los riñones y en los pulmones, mientras que las provistas de protómeros $[\alpha5(IV)]_2\alpha6(IV)$ están restringidas en la piel, en el esófago y en la cápsula de Bowman de los corpúsculos renales.

El autoarmado de la lámina basal se inicia por la polimerización de lamininas sobre la superficie celular basal y la interacción con la supraestructura de colágeno tipo IV.

Los componentes de la lámina basal se reúnen en un **proceso de autoarmado** para formar una estructura laminar. Tanto el **colágeno tipo IV** como las **lamininas** inician este proceso. La secuencia primaria de estas moléculas contiene información para su autoarmado (otras moléculas de la lámina basal son incapaces de formar estructuras laminares por sí mismas). Estudios con líneas celulares han permitido comprobar que el primer paso del autoarmado de la lámina basal es la **polimerización calciodependiente** de las moléculas de laminina sobre la superficie celular basal (Fig. 5.31). Moléculas de adhesión celular (integrinas) contribuyen a este proceso. Al mismo tiempo, la supraestructura de colágeno tipo IV se asocia con los polímeros de laminina. Estas dos estructuras están unidas primariamente por puentes de entactina-nidógeno y aseguradas de forma adicional por otras proteínas y proteoglucanos (perlecano, agrina, fibronectina, etc.). La armazón de colágeno tipo IV y de lamininas sirve como sitio para que interaccionen otras moléculas típicas de esta estructura y formen una lámina basal con todas sus funciones.

Bajo la lámina basal hay una capa de fibras reticulares.

Todavía no hay acuerdo sobre el grado en el que la lámina basal vista con el ME se corresponde con la estructura descrita como membrana basal en la microscopia óptica. Algunos investigadores afirman que la **membrana basal** incluye no sólo la **lámina basal**, sino también una capa secundaria de unidades fibrilares pequeñas de **colágeno tipo III (fibras reticulares)** que forman la **lámina reticular**. La lámina reticular, como tal, pertenece al tejido conjuntivo y no es un producto del epitelio.

Antes se consideraba que la lámina reticular era el componente impregnado por la plata, mientras que se creía que los polisacáridos de la lámina basal y la sustancia fundamental asociada con las fibras reticulares eran los componentes teñidos con la reacción de PAS. No obstante, existen argumentos convincentes de que la lámina basal por sí sola es la responsable tanto de la reacción positiva frente al PAS como de la argentofilia en varios sitios. En los glomérulos renales normales, por ejemplo, no hay fibras colágenas (reticulares) asociadas con la lámina basal de las células epiteliales (Fig. 5.32), aunque tanto la técnica de PAS como la impregnación argéntica dan resultados positivos.

Asimismo, en el caso de los sinusoides venosos esplénicos –donde la lámina basal se distribuye de una forma particular (como bandas anulares) y no envuelve por completo las estructuras vasculares para formar vainas finas continuas–, las imágenes que se ven en los cortes teñidos con PAS y sometidos a impregnación argéntica –al igual que las obtenidas con el ME (Fig. 5.33)– concuerdan con exactitud.

Varias estructuras efectivizan la adhesión de la lámina basal al tejido conjuntivo subyacente.

En el lado opuesto de la lámina basal, o sea, en el lado del tejido conjuntivo, varios mecanismos proveen la fijación de la lámina basal al tejido conjuntivo subyacente:

- **Fibrillas de anclaje (colágeno tipo VII)**, que suelen encontrarse en asociación estrecha con los hemidesmosomas. Se extienden desde la lámina basal hasta las estructuras llamadas **placas de adhesión** en la matriz del tejido conjuntivo o describen asas para retornar a la lámina basal (Fig. 5.34). Las fibrillas de anclaje atrapan **fibras de colágeno tipo III** (fibras reticulares) en el tejido conjuntivo subyacente para asegurar una adhesión epitelial firme y **son cruciales para la función de las uniones adherentes. Las mutaciones en el gen del colágeno tipo VII causan epidermólisis ampollar distrófica: una enfermedad cutánea hereditaria en la cual la epidermis se desprende por debajo de la membrana basal.**

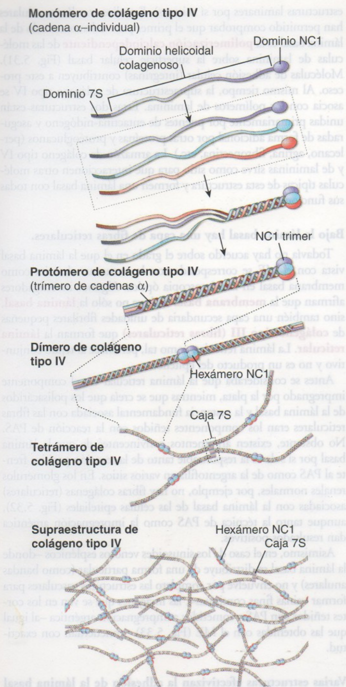


FIGURA 5.30 • Formación de la supraestructura del colágeno tipo IV. Cada molécula de colágeno tipo IV tiene tres dominios: un extremo aminoterminal (dominio 7S), un dominio helicoidal colagenoso intermedio y un extremo carboxiterminal (dominio NC1). El dominio NC1 inicia el armado del protómero de colágeno tipo IV, que consiste en tres moléculas. La formación del protómero avanza como una cremallera desde el dominio NC1 hacia el dominio 7S y el resultado final de este proceso es un protómero armado por completo. El paso siguiente en el armado es la dimerización de los protómeros de colágeno tipo IV. Dos protómeros de colágeno tipo IV se conectan a través de sus dominios NC1 y sus dos trímeros NC1 se unen para formar un hexámero NC1. A continuación, los cuatro dímeros se unen a la altura de sus dominios 7S para formar tetrámeros conectados por la caja 7S. Estos tetrámeros interaccionan para formar la supraestructura de colágeno tipo IV a través de sus interacciones con los dominios 7S de otros tetrámeros y también por medio de asociaciones laterales entre los protómeros de colágeno tipo IV.

- **Microfibrillas de fibrillina**, que tienen un diámetro de 10 a 12 nm y fijan la lámina densa a las fibras elásticas. Se sabe que las microfibrillas de fibrillina tienen propiedades elásticas. **Una mutación en el gen de la fibrillina (FBN1) causa el síndrome de Marfan y otros trastornos del tejido conjuntivo relacionados.**
- **Proyecciones bien definidas de la lámina densa** en su lado que está en contacto con el tejido conjuntivo interaccionan de modo directo con la lámina reticular para formar un sitio de fijación adicional con el colágeno tipo III.

Una red entretejida de proteínas provee el fundamento para la diversidad de las funciones de la lámina basal.

En los últimos años, la **lámina basal** ha sido reconocida como un regulador importante del comportamiento celular y no sólo como un elemento estructural de los tejidos epiteliales. En la lámina basal, se han descubierto moléculas organoespecíficas. Aunque desde el punto de vista morfológico todas las láminas basales parecen semejantes, su composición molecular y sus funciones son exclusivas de cada tejido. En la actualidad, a la lámina basal se le atribuyen diversas funciones que se comentan a continuación.

- **Adhesión estructural.** Como ya se mencionó, la lámina basal sirve como una estructura intermediaria en la adhesión de ciertas células al tejido conjuntivo contiguo. Las células epiteliales están adheridas a la lámina basal por uniones célula-matriz extracelular y la lámina basal está unida al tejido conjuntivo subyacente por fibrillas de anclaje y microfibrillas de fibrillina.
- **Compartimentalización.** Desde el punto de vista estructural, las láminas basal y externa separan o aíslan el tejido conjuntivo de los tejidos epitelial, nervioso y muscular. El tejido conjuntivo, incluidos todos sus tejidos especializados, como el cartilaginoso y el óseo (con la excepción del tejido adiposo, porque sus células poseen una lámina externa), puede considerarse un solo compartimento continuo. En cambio, los epitelios, los músculos y los nervios están separados del tejido conjuntivo contiguo por láminas basales o externas interpuestas. Para que cualquier sustancia se pueda mover de un tejido a otro (o sea, de un compartimiento a otro), tiene que atravesar esta lámina.
- **Filtración.** El movimiento de sustancias desde el tejido conjuntivo y hacia él es regulado en parte por la lámina basal, en su mayoría por cargas iónicas y espacios integrales. La filtración está bien caracterizada en el riñón, en el cual el filtrado plasmático tiene que atravesar las láminas basales combinadas del endotelio capilar y de los podocitos contiguos para alcanzar el espacio urinario dentro del corpúsculo renal.
- **Armazón hística.** La lámina basal sirve como una guía o armazón durante la regeneración. Las células neoformadas o las prolongaciones celulares en crecimiento usan como guía la lámina basal que permanece después de la destrucción celular, con lo que se contribuye a mantener la arquitectura original del tejido. Por ejemplo, cuando ocurre un daño de los nervios, un axón en crecimiento sólo establecerá uniones neuromusculares nuevas si la lámina externa permanece intacta después de la lesión. **Las láminas basales también permiten la migración celular en condiciones fisiológicas, pero actúan como barreras contra la invasión de células tumorales.**
- **Regulación y señalización.** Muchas moléculas que están en la lámina basal interaccionan con receptores de la superficie celular, lo que ejerce un efecto sobre el comportamiento de las células epiteliales durante la morfogénesis, el desarrollo fetal y la curación de las heridas por medio de la regulación de la forma, la pro-

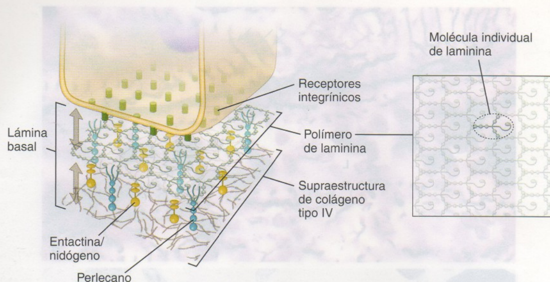


FIGURA 5.31 • **Componentes moleculares de la lámina basal.** Para producir una lámina basal, cada célula epitelial primero tiene que sintetizar y secretar sus componentes moleculares. El armado de la lámina basal ocurre fuera de la célula, sobre su superficie basal. La polimerización (dependiente de calcio) de las moléculas de laminina que ocurre a la altura de la superficie celular basal inicia la formación de la lámina basal. A continuación, los receptores integrínicos fijan los polímeros de laminina a la superficie celular. Al mismo tiempo, se forma la supraestructura de colágeno tipo IV (véase la Fig. 5.30) muy cerca de los polímeros de laminina. Estas dos estructuras están conectadas por puentes de entactina/nidógeno y aseguradas adicionalmente por otras proteínas y proteoglucanos (p. ej., perlecano). La armazón primaria de colágeno tipo IV conectado a los polímeros de laminina provee el sitio para que interaccionen otras moléculas de lámina basal y formen una estructura definitiva con funcionalidad total.

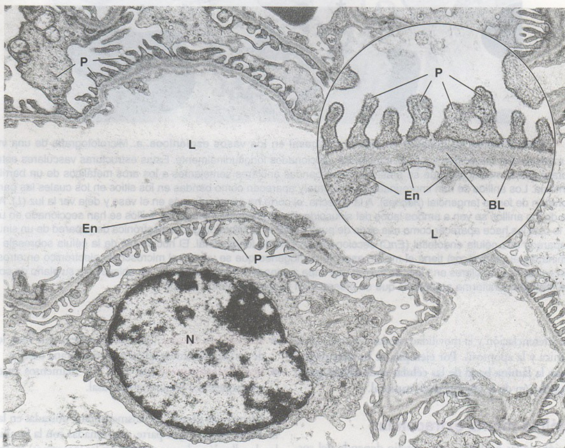


FIGURA 5.32 • **Lámina basal en el glomérulo renal.** Microfotografía electrónica de un capilar glomerular renal en la que se ve la lámina basal (*BL*) interpuesta entre la célula endotelial (*En*) del capilar y las prolongaciones citoplasmáticas (*P*) de las células epiteliales (podocitos), que están en contacto con la superficie externa del endotelio capilar. 12.000 ×. **Detalle.** Relación entre las células vista con más aumento. Obsérvese que las células endoteliales y los podocitos están separados por una lámina basal compartida y que no hay fibrillas colágenas. *N*, núcleo de podocito; *L*, luz de capilar. 40.000 ×.

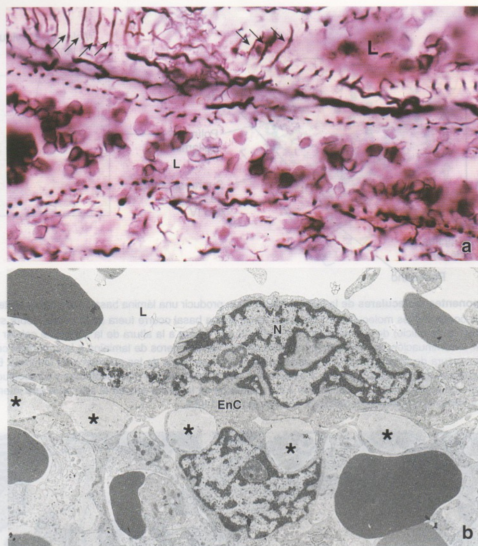


FIGURA 5.33 • **Demostración de material de membrana basal en los vasos esplénicos. a.** Microfotografía de una impregnación argéntica que muestra dos sinusoides venosos esplénicos seccionados longitudinalmente. Estas estructuras vasculares están rodeadas por una membrana basal modificada que se presenta como bandas anulares semejantes a los aros metálicos de un barril, y no como una lámina continua. Los anillos se han impregnado con la plata y aparecen como bandas en los sitios en los cuales las paredes vasculares se seccionaron de forma tangencial (*flechas*). A la derecha, el corte ha penetrado más en el vaso y deja ver la luz (*L*). Aquí, los bordes de sección de los anillos se ven a ambos lados del sinusoide. En el sinusoide inferior, los anillos se han seccionado en un plano casi perpendicular, lo cual los hace aparecer como una serie de puntos. 400 ×. **b.** Microfotografía electrónica de la pared de un sinusoide venoso en la cual aparece una célula endotelial (*EnC*) seccionada en sentido longitudinal. El núcleo (*N*) de la célula sobresale en la luz. El material de lámina basal (*asteriscos*) tiene el mismo aspecto homogéneo que se ve con el microscopio electrónico en otros sitios, pero se distribuye en estructuras anulares en lugar de formar una capa aplanada o lámina. Además, su ubicación y su plano de corte concuerdan con los del material puntiforme argentófilo que se presenta en el panel superior. 25.000 ×.

liferación, la diferenciación y la movilidad celular, así como de la expresión génica y la apoptosis. Por ejemplo, se ha descubierto hace poco que la lámina basal de las células endoteliales participa en la regulación de la angiogénesis tumoral.

Uniones célula-matriz extracelular

La organización de las células en un epitelio depende del sostén provisto por la matriz extracelular, sobre la cual se apoya la superficie basal de cada célula. Las **uniones adherentes** mantienen la integridad morfológica de la interfaz tejido epitelial-tejido conjuntivo. Las dos principales uniones adherentes son las que siguen:

- **adhesiones focales** (contactos focales), que fijan los filamentos de actina del citoesqueleto a la membrana basal y
- **hemidesmosomas**, que fijan los filamentos intermedios del citoesqueleto a la membrana basal.

Además, las proteínas transmembrana ubicadas en la región celular basal (en su mayor parte, relacionadas con la familia de moléculas de adhesión a la que pertenecen las integrinas) interaccionan con la lámina basal.

Las adhesiones focales (contactos focales) crean un enlace dinámico entre el citoesqueleto de actina y las proteínas de la matriz extracelular.

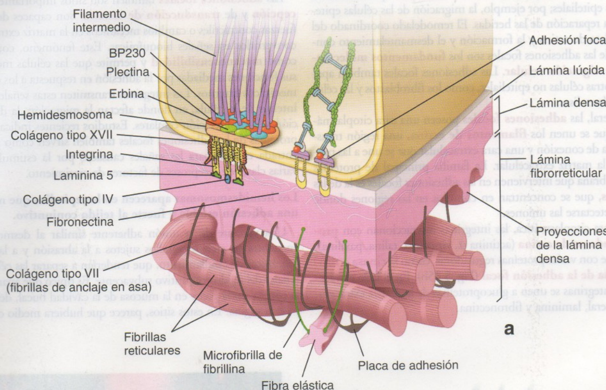


FIGURA 5.34 • Representación esquemática y microfotografía electrónica de la región basal de una célula epitelial. a. En este diagrama, se ilustran los componentes celulares y extracelulares que proveen adhesión entre las células epiteliales y el tejido conjuntivo subyacente. En el lado de la lámina basal que está en contacto con el tejido conjuntivo, las fibrillas de anclaje se extienden desde la sustancia de la lámina basal hacia las fibrillas colágenas (reticulares) del tejido conjuntivo para proveer adherencia estructural en este sitio. En el lado que está en contacto con el epitelio laminina (*verde*), el colágeno tipo XVII (*rojo*) e integrinas (*amarillo*) se encuentran en la lámina lúcida y en la lámina densa, y proveen adherencia entre la lámina basal y las placas de adhesión intracelulares de los hemidesmosomas. **b.** Esta microfotografía electrónica de la piel humana muestra con gran aumento la región basal de las células epidérmicas y la lámina basal subyacente. El espacio electrolúcido, la lámina lúcida ubicada justo debajo de la membrana celular basal, está ocupado por filamentos de anclaje formados por laminina 5 y por moléculas de colágeno tipo XVII. Los filamentos de anclaje tienen a su cargo la adhesión de la membrana celular basal a la lámina basal. Las fibras en asa que surgen de la lámina basal corresponden a las fibrillas de anclaje (colágeno tipo VII) que vinculan esta estructura con las fibras reticulares (colágeno tipo III) y con placas de adhesión situadas en la matriz extracelular. 200.000 ×. (Gentileza de Douglas R. Keene.)

Las **adhesiones focales** forman un vínculo estructural entre el citoesqueleto de actina y las proteínas de la matriz extracelular. Tienen a su cargo la fijación de haces largos de filamentos de actina (fibras de estrés) a la lámina basal (Fig. 5.35a) y desempeñan un papel prominente durante los **cambios dinámicos** que ocurren en las células epiteliales; por ejemplo, la migración de las células epiteliales en la reparación de las heridas. El remodelado coordinado del citoesqueleto de actina y la formación y el desmantelamiento controlados de las adhesiones focales son los **fundamentos moleculares de la migración celular**. Las adhesiones focales también aparecen en otras células no epiteliales, como los fibroblastos y las células musculares lisas.

En general, las **adhesiones focales** poseen una cara citoplasmática a la que se unen los **filamentos de actina,** una región transmembrana de conexión y una cara extracelular que se une a las proteínas de la matriz extracelular. La familia principal de proteínas transmembrana que intervienen en las adhesiones focales es la de las **integrinas**, que se concentran en cúmulos en las regiones donde pueden detectarse las uniones.

En la cara citoplasmática, las integrinas interaccionan con **proteínas fijadoras de actina** (actinina α, vinculina, talina, paxilina), al igual que con varias proteínas reguladoras, como la **cinasa** o **tirosina cinasa de la adhesión focal** (Fig. 5.35b). En el lado extracelular, las integrinas se unen a glucoproteínas de la matriz extracelular, en general, laminina y fibronectina.

Las adhesiones focales (contactos focales) desempeñan un papel importante en la percepción y en la transmisión de señales desde el medio extracelular hacia el interior de la célula.

Las **adhesiones focales** también son sitios importantes de **percepción** y de **transducción de señales**. Son capaces de detectar fuerzas contráctiles o cambios mecánicos en la matriz extracelular y convertirlos en señales bioquímicas. Este fenómeno, conocido es como **mecanosensibilidad** y permite que las células modifiquen sus funciones mediadas por la adhesión en respuesta a los estímulos mecánicos externos. Las integrinas transmiten estas señales hacia el interior de la célula, en donde afectan la migración, la diferenciación y la proliferación celulares. Estudios recientes indican que las proteínas de las adhesiones focales también sirven como punto de entrada común para las señales causadas por la estimulación de varias clases de receptores de factores de crecimiento.

Los hemidesmosomas aparecen en los epitelios que necesitan una adhesión estable y fuerte al tejido conjuntivo.

Una variante de la unión adherente similar al desmosoma se encuentra en ciertos epitelios sujetos a la abrasión y a las fuerzas mecánicas de cizallamiento, que tenderían a separar las células epiteliales del tejido conjuntivo subyacente. Es típico que aparezcan en la córnea, en la piel y en la mucosa de la cavidad bucal, del esófago y de la vagina. En estos sitios, parece que hubiera medio desmoso-

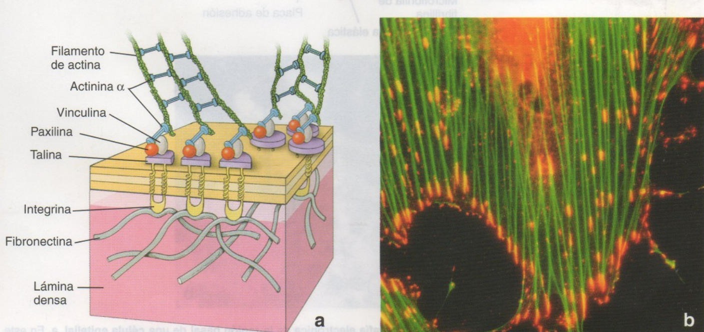


FIGURA 5.35 • Estructura molecular de las adhesiones focales. a. Diagrama que ilustra la organización molecular de las adhesiones focales. En el lado citoplasmático, obsérvese la distribución de las diferentes proteínas fijadoras de actina. Estas proteínas interaccionan con las integrinas, proteínas transmembrana cuyos dominios extracelulares se unen a proteínas de las matriz extracelular (p. ej., fibronectina). **b.** Esta imagen se obtuvo por medio del microscopio de fluorescencia y muestra células cultivadas sobre una superficie cubierta de fibronectina teñidas con faloidina marcada con fluoresceína para ver los filamentos de actina (fibras de estrés) en *verde.* A continuación, mediante el uso de técnicas de inmunofluorescencia indirecta, se marcaron las adhesiones focales con anticuerpo primario monoclonal contra fosfotirosinas y luego se detectaron con anticuerpo secundario marcado con rodamina (*rojo*). La fosfotirosina es un producto de la reacción de la tirosina cinasa en la cual esta enzima fosforila residuos de tirosina de las proteínas asociadas. La tirosina cinasa está en asociación estrecha con las moléculas de la adhesión focal; por ende, la región en donde se forman las adhesiones focales se marca con rojo. Obsérvese la relación entre las adhesiones focales y los filamentos de actina en la periferia celular. 3.000 ×. (Gentileza del doctor Keith Burridge.)

ma, de ahí el nombre de **hemidesmosoma**. Los hemidesmosomas se encuentran en la **superficie celular basal**, donde proveen una adhesión mayor a la lámina basal (Fig. 5.36a).

Cuando se examina con el ME, el hemidesmosoma exhibe una **placa de adhesión intracelular** en el lado citoplasmático de la membrana plasmática basal. La composición proteica de esta estructura es semejante a la de la placa desmosómica, dado que contiene una familia de proteínas **símil desmoplaquina** capaces de fijar los filamentos intermedios del citoesqueleto.

En la placa, se han identificado tres proteínas principales:

- **Plectina** (450 kDa), que forma enlaces cruzados con los filamentos intermedios y los une a la placa de adhesión hemidesmosómica. Estudios recientes indican que la plectina también interacciona con los microtúbulos, los filamentos de actina y la miosina II. En consecuencia, la plectina une e integra todos los componentes del citoesqueleto.
- **BP 230** (230 kDa), que fija los filamentos intermedios a la placa de adhesión intracelular. **La falta de proteína BP 230 funcional causa el penfigoide ampollar, una enfermedad caracterizada clínicamente por la formación de ampollas. En las personas que padecen esta enfermedad, se detecta una concentración elevada de anticuerpos dirigidos contra los componentes del hemidesmosoma, incluidos los anticuerpos contra BP 230 y colágeno tipo XVII. Por esta razón, BP 230 recibe el nombre de antígeno 1 del penfigoide ampollar (BPAG1) y la molécula de colágeno tipo XVII se llama antígeno 2 del penfigoide ampollar (BPAG2) o BP 180.**
- **Erbina** (180 kDa), que media la asociación de BP 230 con las integrinas.

A diferencia de lo que ocurre con el desmosoma, cuyas proteínas transmembrana pertenecen a la familia de las moléculas dependientes de calcio conocidas como cadherinas, la mayoría de las proteínas transmembrana halladas en el **hemidesmosoma** pertenece a la **clase de receptores de matriz extracelular llamados integrinas.**

Estas proteínas comprenden:

- **Integrina α6β4**, una molécula heterodimérica formada por dos cadenas polipeptídicas. Su dominio extracelular se introduce en la lámina basal e interacciona con la supraestructura de colágeno tipo IV que contiene lamininas (laminina 5), entactina/nidógeno o perlecano. En la superficie extracelular del hemidesmosoma, las moléculas de laminina 5 forman **filamentos de anclaje** que se extienden desde las moléculas de integrina hacia la estructura de la membrana basal (Fig. 5.36b). La interacción entre la **laminina 5** y la **integrina α6β4** es indispensable para la formación del hemidesmosoma y para el mantenimiento de la adhesión epitelial. **La mutación de los genes que codifican las cadenas de la laminina 5 causa epidermólisis ampollar de la unión, otra enfermedad cutánea hereditaria.**
- **Colágeno tipo XVII (BPAG2, BP 180)**, una molécula transmembrana (180 kDa) que regula la expresión y la función de la laminina 5. **En los modelos experimentales, el colágeno tipo XVII inhibe la migración de las células endoteliales durante la**

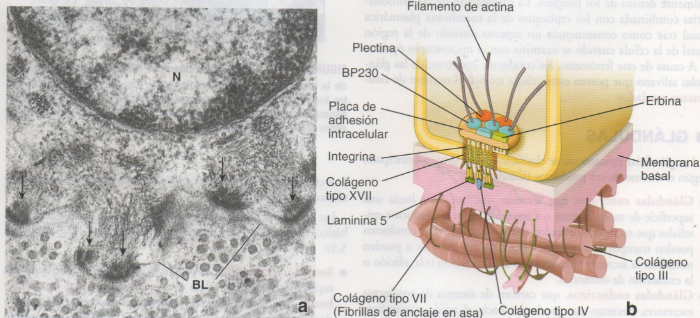


FIGURA 5.36 • Estructura molecular del hemidesmosoma. a. Microfotografía electrónica de la superficie basal de una célula del epitelio de la mucosa gingival. Por debajo del núcleo (*N*), se ven filamentos intermedios que convergen hacia las placas de adhesión intracelulares (*flechas*) de los hemidesmosomas. Por debajo de la membrana plasmática, están la lámina basal (*BL*) y las fibrillas colágenas (reticulares) pertenecientes al tejido conjuntivo (en su mayor parte, seccionadas en sentido transversal). 40.000 ×. **b.** Diagrama de la organización molecular de un hemidesmosoma. La placa de adhesión intracelular contiene plectina, BP 230 y erbina, y está asociada con las moléculas de adhesión transmembrana, como las que componen la familia de las integrinas y el colágeno transmembrana tipo XVII. Obsérvese que parece que los filamentos intermedios se originan o terminan en la placa de adhesión intracelular. Las regiones extracelulares de las integrinas se unen a la laminina 5 y al colágeno tipo IV. Con la ayuda de las fibrillas de anclaje (colágeno tipo VII), la lamina y la integrina, la placa de adhesión queda asegurada a las fibras reticulares (colágeno tipo III) de la matriz extracelular.

angiogénesis y regula la migración de los queratinocitos en la piel (véase la Fig. 5.36b).

- **CD151** (32 kDa), una glucoproteína que participa en la acumulación de los receptores integrínicos para facilitar las interacciones célula-matriz extracelular.

A pesar de la semejanza de sus nombres, los *filamentos de anclaje* y las *fibrillas de anclaje* no son las mismas estructuras. Los **filamentos de anclaje** están formados sobre todo por moléculas de **laminina 5** y **colágeno tipo XVII**. Fijan la membrana celular basal de las células epiteliales a la lámina basal subyacente.

Las **fibrillas de anclaje** están compuestas por colágeno tipo VII y fijan la lámina basal a las fibras reticulares subyacentes (véase la p. 140).

Modificaciones morfológicas de la superficie celular basal

Muchas células que transportan líquido tienen **repliegues** en su **superficie basal**. Los repliegues de la membrana aumentan mucho la extensión de la superficie de la región celular basal, lo cual permite que haya más proteínas transportadoras y canales. Estas modificaciones de la superficie basal son prominentes en las células que participan en el transporte activo de moléculas (p. ej., células de los túbulos proximales y distales de la nefrona renal; Fig. 5.37) y en ciertos conductos excretores de las glándulas salivares.

Es típico que las mitocondrias estén concentradas en esta ubicación basal con el fin de proveer la energía necesaria para el transporte activo. Las mitocondrias suelen estar orientadas verticalmente dentro de los pliegues. La orientación de las mitocondrias combinada con los repliegues de la membrana plasmática basal trae como consecuencia un aspecto estriado de la región basal de la célula cuando se examina con el microscopio óptico.

A causa de este fenómeno, los conductos excretores de las glándulas salivares que poseen estas células reciben el nombre de **conductos estriados**.



FIGURA 5.37 • **Repliegues basales.** Microfotografía electrónica de la región basal de una célula de los túbulos renales que muestra los repliegues de la membrana plasmática y las mitocondrias alineadas que hay en el citoplasma celular basal a la altura de estos repliegues. 25.000 ×.

GLÁNDULAS

Las glándulas típicamente se clasifican en dos grupos principales según el destino de sus productos (Cuadro 5.5):

- **Glándulas exocrinas**, que secretan sus productos hacia una superficie de modo directo o a través de tubos o conductos epiteliales que están comunicados con la superficie. Los conductos pueden transportar el material secretado sin alterarlo o pueden modificar la secreción mediante su concentración o la adición o la extracción de sustancias.
- **Glándulas endocrinas**, que carecen de sistema de conductos excretores. Secretan sus productos hacia el tejido conjuntivo, desde el cual se introducen en el torrente sanguíneo para alcanzar sus células diana o blanco. Los productos de las glándulas endocrinas se llaman **hormonas**.

En algunos epitelios, las células individuales secretan una sustancia que no llega al torrente sanguíneo sino que, en lugar de eso, afecta otras células dentro del mismo epitelio. La actividad secretora de este tipo se conoce como **paracrina**. El material de secreción alcanza las células diana por difusión a través del espacio extracelular o del tejido conjuntivo subyacente muy cercano.

Las células de las glándulas exocrinas tienen diferentes mecanismos de secreción.

Las células de las glándulas exocrinas tienen tres mecanismos básicos de liberación de sus productos de secreción (véase el Cuadro 5.5):

- **Secreción merocrina**. El producto de secreción es enviado a la superficie apical de la célula en **vesículas limitadas por membrana**. Aquí, las vesículas se fusionan con la membrana plasmática y vacían su contenido por exocitosis. Este es el mecanismo de secreción más común y se encuentra, por ejemplo, en las células acinosas pancreáticas.
- **Secreción apocrina**. El producto de secreción rodeado por una delgada capa de citoplasma y envuelto por membrana plasmática se libera en la porción apical de la célula. Este mecanismo de secreción se encuentra en la **glándula mamaria de la lactación**, en la cual permite la liberación de grandes gotas de lípidos hacia la leche. También ocurre en las **glándulas apocrinas** de la piel, en las **glándulas ciliares (de Moll)** del párpado y en las **glándulas ceruminosas** del conducto auditivo externo.

CUADRO 5.5 Reseña de las uniones célula-célula y célula-matriz extracelular

Glándulas exocrinas			Glándulas endocrinas	Glándulas paracrinas
Merocrina	Apocrina	Holocrina		

- **Secreción holocrina**. El producto de secreción se acumula dentro de la célula que madura y al mismo tiempo sufre una **muerte celular programada**. Tanto los productos de secreción como los detritos celulares se eliminan hacia la luz de la glándula. Este mecanismo se encuentra en las glándulas sebáceas de la piel y en las glándulas tarsales (de Meibomio) del párpado.

Las glándulas exocrinas se clasifican en unicelulares o multicelulares.

Las **glándulas unicelulares** son las de estructura más sencilla. En las glándulas exocrinas unicelulares, el componente secretor consiste en células individuales distribuidas entre otras células no secretoras. Un ejemplo típico es la **célula caliciforme**, una célula secretora de moco ubicada entre otras células cilíndricas (Fig. 5.38). Las células caliciformes se encuentran en el revestimiento superficial y en las glándulas del intestino y en ciertos segmentos de las vías respiratorias.

Las **glándulas multicelulares** están compuestas por más de una célula y exhiben grados de complejidad variables. Su organización estructural permite subclasificarlas según la disposición de las células secretoras (parénquima) y según haya ramificación de los conductos excretores o no la haya.

La forma de organización más sencilla de una glándula multicelular es la llamada *superficie secretora*, en la cual todas las células del epitelio –en general, simple cilíndrico– cumplen la función secretora. Por ejemplo, el epitelio que reviste la superficie general del estómago y las fovéolas o fositas gástricas configura una superficie secretora de mucina (Fig. 5.39).

Otras glándulas multicelulares forman típicamente invaginaciones tubulares desde la superficie. La porción terminal que contiene las células secretoras se denomina *adenómero*, mientras que la porción que comunica el adenómero con la superficie recibe el nombre de *conducto excretor*. Si el conducto no es ramificado, la glándula se llama **simple**; en cambio, si el conducto está ramificado, la glándula es **compuesta**. Cuando la porción secretora o adenómero tiene la forma de un tubo, la glándula es **tubular**; si es redondeada u ovoide con una luz pequeña, se llama **acinosa**; y si es esferoidal con una luz más amplia, entonces se denomina **alveolar**. Otra variedad es la glándula **sacular**, cuyo ejemplo típico es la glándula sebácea, en la cual el adenómero es de configuración irregular y su luz está ocluida por las células exfoliadas que constituyen el producto de secreción. Por último, cuando un adenómero tubular simple se enrolla para formar un ovillejo, la glándula se conoce con el nombre de **glomerular** (p. ej., glándulas sudoríparas ecrinas). Por supuesto, existen formas mixtas en donde las características de los adenómeros son intermedias (p. ej., las glándulas **tubuloacinosas** o **tubuloalveolares**). Además, las glándulas tubulares, como se mencionó antes, pueden ser rectas, enrolladas o ramificadas y las alveolares pueden ser simples o ramificadas. Está claro que en el organismo se encuentran diversas combinaciones de adenómeros y conductos excretores que forman las distintas glándulas. El Cuadro 5.6, presenta una clasificación y descripciones de las glándulas exocrinas.

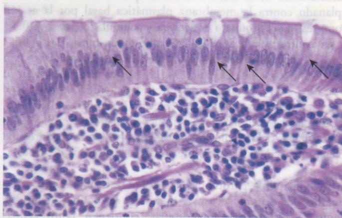


FIGURA 5.38 • **Glándulas unicelulares.** Microfotografía del epitelio de la mucosa intestinal en la que pueden verse células caliciformes individuales (*flechas*) dispersas entre las células absortivas. Cada célula caliciforme puede considerarse una glándula unicelular, el tipo más simple de glándula exocrina. 350 ×.



FIGURA 5.39 • **Células mucosas superficiales del estómago.** Microfotografía de la mucosa gástrica. Las células del epitelio de revestimiento, tanto de la superficie general como de las fositas o fovéolas (*P*), son mucíparas, es decir, secretoras de moco. Todas estas células de la mucosa gástrica forman en conjunto la estructura glandular que recibe el nombre de "superficie secretora". 260 ×.

Las glándulas mucosas y serosas se llaman así por el tipo de secreción que producen.

Las células secretoras de las glándulas exocrinas asociadas con los diversos "tubos" del organismo, por ejemplo, el tubo digestivo, las vías respiratorias y el sistema urogenital, con frecuencia se describen como *mucosas, serosas* o mixtas.

Las **secreciones mucosas** son espesas y viscosas, mientras que las **serosas** son claras y acuosas. Las células caliciformes, las células secretoras de las glándulas salivares sublinguales y las células de la superficie secretora del estómago son ejemplos de células secretoras de moco. La índole mucosa de la secreción es consecuencia de la gran glucosilación de las proteínas constitutivas con oligosacáridos aniónicos. Los **gránulos de mucinógeno** –el producto de secreción dentro de la célula– son, por ende, **PAS positivos** (véase la Fig. 5.26a). Sin embargo, estos gránulos son hidrosolubles y se pierden durante la preparación histológica de rutina. Por esta razón, el citoplasma de las células mucosas parece vacío en los cortes de parafina teñidos con H-E. Otro rasgo característico de la célula mucosa es que su núcleo suele estar aplanado contra la membrana plasmática basal por la acción compresiva del producto de secreción acumulado (Fig. 5.40).

En contraste con las células secretoras de moco, las **células serosas** producen **secreciones proteicas** no glucosiladas o con escasa glucosilación. Es típico que el núcleo sea redondeado u oval (Fig. 5.41). El citoplasma apical suele teñirse intensamente con la eosina si los gránulos de secreción están bien conservados. El citoplasma perinuclear con frecuencia aparece basófilo como consecuencia del retículo endoplasmático rugoso abundante, una característica de las células que sintetizan proteínas de exportación.

En la glándula parótida y en el páncreas, hay **ácinos** compuestos por **células serosas**. Los ácinos de algunas glándulas, como la glándula submandibular, contienen tanto células mucosas como células serosas. En los cortes histológicos de rutina, las células serosas están más alejadas de la luz glandular y se disponen con una configuración de luna creciente o **semiluna (semilunas de Giannuzzi o de von Ebner)** en la periferia del ácino mucoso.

RENOVACIÓN DE LAS CÉLULAS EPITELIALES

La mayoría de las células epiteliales tiene un tiempo de vida finito menor que el del organismo como un todo.

Los epitelios de revestimiento y los epitelios de muchas glándulas simples pertenecen a la categoría de **poblaciones celulares de renovación continua**. El ritmo de recambio celular, es decir, la proporción de reemplazo de las células, es característico de un epitelio específico. Por ejemplo, las células que revisten la mucosa del intestino delgado se renuevan cada 4 a 6 días en los seres humanos. Las células de reemplazo son producidas por la actividad mitótica

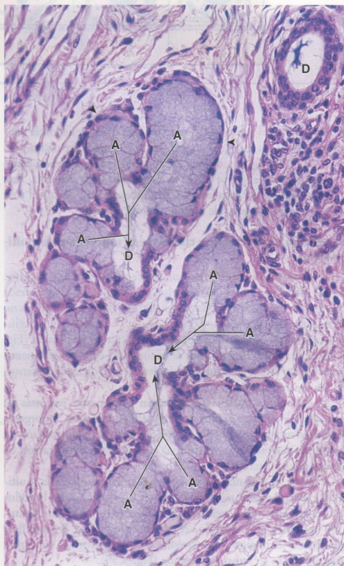


FIGURA 5.40 • **Glándula compuesta mucosa (secretora de moco).** Microfotografía en la que se ven dos pequeños lobulillos de una glándula mucosa de la laringe. Cada uno exhibe el inicio de un conducto (*D*) hacia el cual se secreta la mucina (*flechas*). El límite entre las células secretoras individuales que forman el ácino (*A*) es difícil de discernir. Los núcleos (*puntas de flecha*) están aplanados contra la membrana celular basal, una característica típica de las glándulas secretoras de moco. El citoplasma está repleto de mucina que ha quedado durante la preparación del tejido y aparece teñida. 350 ×.

CUADRO 5.6 Clasificación de las glándulas multicelulares

	Clasificación	Ubicación típica	Características
Glándulas simples	Tubular simple	Intestino grueso: glándulas del colon	La porción secretora de la glándula (adenómero) es un tubo recto formado en su mayoría por células secretoras de moco (células caliciformes)
	Tubular simple enrollada (glomerular)	Piel: glándulas sudoríparas ecrinas	La porción secretora es una estructura tubular enrollada que está ubicada profundamente en la dermis
	Tubular simple ramificada	Estómago: glándulas mucosas del píloro	Las glándulas tubulares ramificadas con adenómeros amplios están formadas por células secretoras que producen un moco viscoso
	Acinosa simple	Uretra: glándulas parauretrales y periuretrales	Estas glándulas acinosas simples se desarrollan como evaginaciones del epitelio de transición y están formadas por una sola capa de células secretoras
	Acinosa ramificada	Estómago: glándulas mucosas del cardias	Estas glándulas acinosas ramificadas están formadas por células secretoras de moco; el único conducto, corto, se comunica de forma directa con la luz
Glándulas compuestas	Tubular compuesta	Duodeno: glándulas submucosas de Brunner	Estas glándulas tubulares compuestas con adenómeros retorcidos están situadas en la profundidad de la submucosa del duodeno
	Acinosa compuesta	Páncreas exocrino	Las glándulas acinosas compuestas con unidades secretoras redondeadas están formadas por células serosas de aspecto piramidal
	Tubuloacinosa compuesta	Glándula salivar submandibular, glándula mamaria, glándula lagrimal	Las glándulas tubuloacinosas compuestas pueden tener adenómeros tubulares ramificados mucosos y adenómeros acinosos ramificados de tipo seroso; poseen casquetes serosos (semilunas)

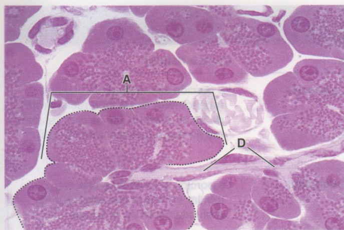


FIGURA 5.41 • Glándula compuesta serosa (secretora de cimógeno). Microfotografía de un ácino pancreático (*A; delimitado por la línea de puntos*) con su conducto excretor (*D*). Las pequeñas estructuras redondeadas dentro del citoplasma de las células acinosas son gránulos de cimógeno, el precursor del material de secreción almacenado. 320 ×.

de **células madre adultas** autorrenovables ubicadas en sitios denominados **nichos**. En el intestino delgado, los nichos de células madre adultas se encuentran en el fondo de las glándulas (criptas; Fig. 5.42). Luego, las células producto de la mitosis migran y se diferencian en cuatro tipos celulares principales. Los enterocitos (células absortivas cilíndricas), las células caliciformes (secretoras de moco) y las células enteroendocrinas (reguladoras y secretoras de hormonas) continúan su diferenciación y maduración mientras migran por las vellosidades en dirección hacia la luz intestinal. La migración de estas células nuevas sigue hasta que alcanzan los extremos de las vellosidades, donde sufren apoptosis y se exfolian hacia la luz. El cuarto tipo celular, las células de Paneth, migra hacia la profundidad y se alojan en el fondo de la cripta. El **factor de transcripción Math1**, expresado en el epitelio intestinal, determina el destino de la célula. En las células predestinadas al linaje secretor (es decir, que se diferenciarán en células caliciformes, enteroendocrinas y de Paneth), hay un aumento de la expresión de Math1. **La inhibición de la expresión de Math1 es la característica de la vía de desarrollo por defecto hacia células intestinales absortivas (enterocitos).**

De un modo similar, el **epitelio estratificado plano de la piel** se reemplaza en la mayoría de los sitios en un período de alrededor de 28 días. Las células de la capa basal de la epidermis, que forman el bien llamado **estrato basal** o **germinativo**, sufren mitosis para hacer efectiva la renovación celular. Conforme se diferencian, estas células son empujadas hacia la superficie por las células nuevas que se van produciendo en el estrato basal. Al final, estas células se queratinizan y se descaman. En los dos ejemplos anteriores, se mantiene un estado de equilibrio en el epitelio porque las células nuevas reemplazan las células exfoliadas en igual proporción.

En otros epitelios, en particular en las glándulas más complejas, las células individuales viven mucho tiempo y la división celular es infrecuente una vez alcanzado el estado de madurez. Estas células epiteliales son características de las **poblaciones celulares estables** en las cuales es relativamente poca la actividad mitótica, como en el hígado. **No obstante, la pérdida de cantidades importantes de tejido hepático por traumatismos físicos o destrucción tóxica aguda se contrarresta por la proliferación activa de las células hepáticas no dañadas. En esencia, el parénquima hepático se restaura por la actividad mitótica estimulada del tejido hepático sano.**

• RECUADRO 5.5 Consideraciones funcionales: membranas mucosas y serosas

En dos sitios generales del organismo, el **epitelio de revestimiento** y su tejido conjuntivo subyacente forman una unidad funcional llamada **membrana.** Los dos tipos de membrana son la **mucosa** y la **serosa**. Las "membranas", como se utiliza aquí el término, no deben confundirse con las membranas biológicas que contienen el citoplasma celular, ni tampoco hay que confundir las denominaciones "mucosa" y "serosa", que aquí no se refieren a la índole de la secreción glandular descrita en el texto.

La **membrana mucosa**, también llamada sencillamente **mucosa**, reviste aquellas cavidades que se comunican con el exterior, como el tubo digestivo, las vías respiratorias y las vías genitourinarias. Está compuesta por un epitelio de superficie (con glándulas o sin ellas), un tejido conjuntivo de sostén denominado **lámina propia**, una membrana basal que separa el epitelio de la lámina propia y, a veces, como estrato más profundo, una capa de músculo liso llamada **muscular de la mucosa**.

La **membrana serosa**, o sólo **serosa**, tapiza las cavidades peritoneal, pericárdica y pleural. Estas cavidades del cuerpo en general se describen como cerradas, aunque en la mujer la cavidad peritoneal se comunica con el exterior a través de las trompas uterinas, el útero y la vagina. Desde el punto de vista estructural, la serosa está compuesta por un epitelio de revestimiento llamado **mesotelio**, un tejido conjuntivo de sostén y una membrana basal entre ambos. Las membranas serosas no contienen glándulas, pero el líquido de su superficie es acuoso.

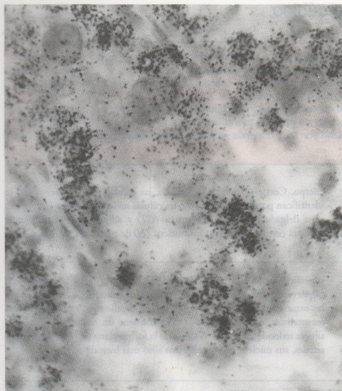


FIGURA 5.42 • Radioautografía de glándula (cripta) intestinal. Radioautografía de criptas yeyunales de un conejo al que se le había inyectado timidina tritiada 8 horas antes de sacrificarlo y de fijar la muestra. Casi todas las células epiteliales en esta región de replicación de la mucosa intestinal aparecen marcadas, lo cual indica que estaban sintetizando DNA en el momento en el que el animal recibió la timidina tritiada. 600 ×. (De Parker FG, Barnes EN, Kaye GI. *The pericryptal fibroblast sheath. IV. Replication, migration and differentiation of the subepithelial fibroblasts of the crypt and villus of the rabbit jejunum.* Gastroenterology 1974;67:607-621. Reproducido con autorización.)

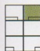
• LÁMINA 1 Epitelios simple plano y simple cúbico

El **epitelio** consiste en un grupo variado de tipos celulares, cada uno de los cuales posee características funcionales específicas. Las células que componen un epitelio dado están organizadas muy juntas unas con respecto a las otras y habitualmente se ubican en lo que puede describirse como las superficies corporales libres. Estas superficies libres comprenden el exterior del cuerpo, la superficie externa de muchos órganos internos y el revestimiento de los túbulos, de los conductos y de las cavidades corporales.

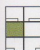
El epitelio se clasifica según la disposición y la forma de las células que contiene. Si están distribuidas en una sola capa, las células constituyen un **epitelio simple**. Si aparecen en capas múltiples, las células forman un **epitelio estratificado**. La forma celular se describe como **plana** si la célula es más ancha que alta, como **cúbica** si su altura y su ancho son más o menos iguales y como **cilíndrica** si la célula es más alta que ancha.



Epitelio simple plano, mesoovario, ser humano, H-E, 350 ×; detalle: 875 ×.
Esta microfotografía muestra el epitelio superficial del mesoovario. El mesoovario está cubierto por **mesotelio**: una denominación especial aplicada al epitelio simple plano que tapiza las cavidades internas del cuerpo. Con este aumento mediano, las **células mesoteliales** *(MC)* se identifican por sus núcleos. Bajo las células mesoteliales planas, hay una capa delgada de **tejido conjuntivo** *(CT)* y **adipocitos** *(A)*. El detalle muestra con más aumento los núcleos *(N)* de células mesoteliales.



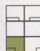
Epitelio simple plano, mesenterio, rata, impregnación argéntica, 350 ×; detalle: 700 ×.
Esta imagen corresponde a un aumento mediano de una porción de mesenterio montada entera, sin cortar. La delgada muestra de mesenterio se colocó sobre un portaobjetos y se preparó para el examen microscópico. El microscopio se enfocó en la superficie del mesenterio. Mediante esta técnica, los límites entre las **células mesoteliales** de la superficie aparecen como líneas negras debido a la plata precipitada. Obsérvese que las células se encuentran muy juntas unas con respecto a las otras y que su forma es poligonal. El detalle muestra varias células mesoteliales, cada una de las cuales contiene un núcleo *(N)* con una silueta redondeada u oval. A causa de la forma plana de las células mesoteliales, sus núcleos no son esféricos sino más bien discoides.



Epitelio simple plano, riñón, ser humano, H-E, 350 ×.
En esta microfotografía, se ve un corpúsculo renal. La pared del corpúsculo renal, que corresponde a la hoja parietal de la cápsula de Bowman, es de forma esferoidal y consiste en un epitelio simple plano *(SSE)*. El interior del corpúsculo contiene una red capilar desde la cual se filtra líquido que primero cae hacia el espacio urinario *(US)* y luego sigue hacia el túbulo contorneado proximal *(PCT)*. Los núcleos *(N)* de las **células planas** de la hoja parietal de la cápsula de Bowman son ovoides y parece que sobresalen levemente en el espacio urinario. La superficie libre de este epitelio simple plano está orientada hacia el espacio urinario, mientras que la superficie basal de las células epiteliales se asienta sobre una capa delgada de tejido conjuntivo *(CT)*.



Epitelio simple cúbico, páncreas, ser humano, H-E, 700 ×.
Esta microfotografía muestra dos conductos pancreáticos *(PD)* que están revestidos por un **epitelio simple cúbico**. El núcleo *(N)* de las células de los conductos tiene la tendencia a ser esferoidal, una característica que concuerda con la forma celular cúbica. La superficie libre de las células epiteliales está orientada hacia la luz del conducto y la superficie basal se apoya sobre tejido conjuntivo *(CT)*. El examen minucioso de la superficie libre de las células epiteliales permite detectar algunas de las barras terminales *(TB)* entre células contiguas.



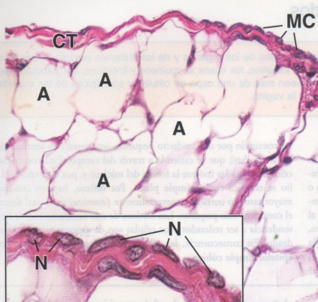
Epitelio simple cúbico, pulmón, ser humano, H-E, 175 ×; detalle: 535 ×.
Esta microfotografía permite ver el epitelio de los bronquíolos de conducción más pequeños del pulmón. El epitelio en esta porción distal del árbol bronquial es **simple cúbico**. El detalle muestra las **células cúbicas** *(CC)* con más aumento. Obsérvense los núcleos esferoidales. Las células son pequeñas y tienen relativamente poco citoplasma, por ello los núcleos aparecen muy cerca unos de otros. La superficie libre de las células epiteliales está orientada hacia la luz de la vía aérea *(AW)*, mientras que la superficie basal se apoya sobre su membrana basal y el tejido conjuntivo *(CT)* subyacente.

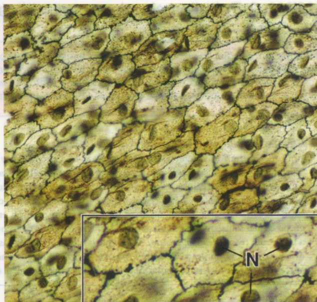


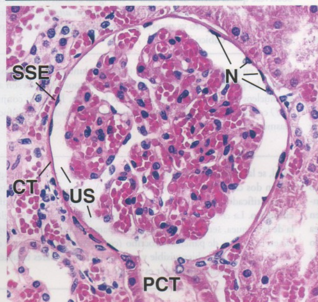
Epitelio simple cúbico, hígado, ser humano, H-E, 450 ×; detalle: 950 ×.
Esta microfotografía muestra las trabéculas de **células cúbicas**, conocidas como **hepatocitos** *(H)*, que forman el parénquima hepático. Las trabéculas hepatocíticas están separadas entre sí sobre todo por sinusoides *(S)* sanguíneos. El detalle corresponde a una imagen con más aumento de un hepatocito y permite comprobar una característica poco habitual, a saber, que varias superficies de estas células poseen un surco que equivale a la superficie celular libre. En el sitio en el cual el surco de una célula se enfrenta con el surco de una célula contigua, se forma un pequeño conducto: el canalículo biliar *(C)*. Las células secretan la bilis hacia el canalículo.

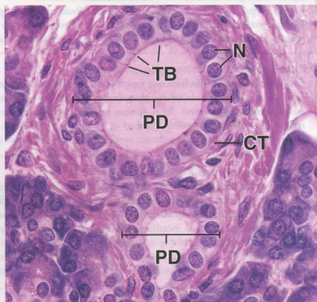
REFERENCIAS

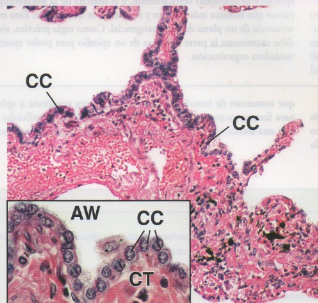
A, adipocito
AW, vía aérea
C, canalículo biliar
CC, células cúbicas
CT, tejido conjuntivo
H, hepatocitos
MC, células mesoteliales
N, núcleo
PCT, túbulo contorneado proximal
PD, conducto pancreático
S, sinusoide
SSE, epitelio simple plano
TB, barra terminal
US, espacio urinario

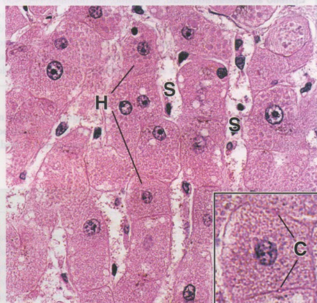

CT
MC
A
A
A
A
N
N


N


SSE
N
CT
US
PCT


N
TB
PD
CT
PD


CC
CC
AW
CC
CT

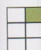

H
S
S
C

• LÁMINA 2 Epitelios simples y estratificados

Los **epitelios simples** tienen sólo una capa celular de espesor. Son característicos de los órganos y de los sistemas orgánicos que se ocupan principalmente del transporte, de la absorción y de la secreción, como el intestino, los vasos sanguíneos y linfáticos, las glándulas digestivas, otras glándulas exocrinas y el riñón. Los **epitelios estratificados** poseen más de una capa de células y son típicos de las superficies sometidas a fuerzas de fricción, como la piel, la mucosa bucal, el esófago y la vagina.



Epitelio simple, páncreas exocrino, simio, H-E 450 ×.
Aquí se ven tres formas epiteliales. Dentro de la *circunferencia* hay un ácino bien orientado, formado por un grupo funcional de células secretoras piramidales. Las células secretoras forman una estructura esférica o tubular. La superficie libre de las células y la luz están ubicadas en el centro de la *circunferencia.* La luz no se ve bien aquí, pero es obvia en el grupo celular semejante que se presenta en la microfotografía del centro, a la derecha *(véase la circunferencia).* Dado que la altura de las células (la distancia entre el borde de la *circunferencia* y la luz) es mayor que el ancho, el epitelio es **simple cilíndrico.** El segundo tipo epitelial está representado por un conducto pequeño, seccionado en sentido longitudinal *(flechas),* que se extiende a través del campo. Está compuesto por células aplanadas (nótese la forma del núcleo) y, por esta razón, el epitelio se clasifica como **simple plano.** Por último, hay un conducto de mayor tamaño cortado transversalmente *(asterisco)* en el cual desemboca el conducto más pequeño. Los núcleos de este conducto mayor tienen la tendencia a ser redondos y las células son de aspecto más o menos cuadrado. En consecuencia, las células de este conducto pertenecen a un **epitelio simple cúbico.**



Epitelio simple cúbico, riñón, ser humano, H-E 450 ×.
En este preparado, se ven cortes transversales de túbulos de varios tipos. Los que están señalados por las *flechas* proveen otro ejemplo de un **epitelio simple cúbico.** Las *flechas* indican los límites celulares laterales; obsérvese que el ancho de la célula es casi igual a su altura. Las estructuras cortadas en sentido transversal y señaladas con *asteriscos* son otro tipo de túbulo; su diámetro es menor, pero también están formadas por un epitelio simple cúbico.



Epitelio simple cilíndrico, colon, ser humano, H-E 350 ×.
Este **epitelio simple cilíndrico** que tapiza la mucosa del colon se compone de una sola capa de células absortivas y de células secretoras de moco (células caliciformes). Estas últimas pueden identificarse por su región apical dilatada y pálida *(flechas)* que contiene el producto de secreción celular. El epitelio reviste la superficie luminal del colon y se extiende en profundidad dentro del tejido conjuntivo de la mucosa para formar las glándulas intestinales *(GL).* Ambos tipos celulares son altos y sus núcleos están ubicados en la base de la célula. El tejido conjuntivo *(CT)* contiene células abundantes, muchas de las cuales son linfocitos y plasmocitos.



Epitelio seudoestratificado, tráquea, simio, H-E 450 ×.
Además de las **células cilíndricas** *(CC)* altas en este epitelio cilíndrico también hay una capa definida de **células basales** *(BC).* Las células cilíndricas, que contienen núcleos alargados y poseen cilios *(C),* se extienden desde la superficie hasta la membrana basal (muy visible en la tráquea como una banda gruesa, homogénea y acelular, que es parte del tejido conjuntivo *(CT)*). Las células basales están dispersas entre las células cilíndricas. Dado que todas las células se apoyan sobre la membrana basal, se las considera integrantes de una única capa celular y no agrupadas en dos capas distintas, una sobre otra. A causa de que el epitelio se ve estratificado, pero no lo es, se denomina **epitelio seudoestratificado cilíndrico.** La *circunferencia* en esta microfotografía delinea una glándula de la tráquea, semejante al ácino que aparece dentro de la *circunferencia* en la imagen de páncreas exocrino *(circunferencia).* Obsérvese que la luz de la glándula es bien visible y que los límites celulares también son evidentes. El epitelio glandular es simple cilíndrico.



Epitelio seudoestratificado, epidídimo, ser humano, H-E 450 ×.
Este es otro ejemplo de **epitelio seudoestratificado cilíndrico.** De nuevo hay dos capas de núcleos: los de las células basales *(BC)* y los de las células cilíndricas *(CC).* Sin embargo, como en el ejemplo anterior, aunque no es obvio, las células cilíndricas se apoyan sobre la membrana basal; por consiguiente, el epitelio es seudoestratificado. Nótese que donde el epitelio está orientado verticalmente, a la derecha de la microfotografía, parece que hubiera más núcleos y el epitelio es más grueso. Esto es consecuencia de un plano de corte tangencial. Como regla práctica, siempre debe examinarse la parte más fina de un epitelio para poder apreciar su verdadera organización.



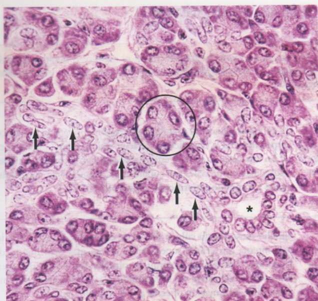
Epitelio estratificado plano, vagina, ser humano, H-E 225 ×.
Este es el **epitelio estratificado plano** de la pared vaginal. Las células más profundas, en particular las de la capa basal, son pequeñas y tienen poco citoplasma y, en consecuencia, los núcleos se ven muy juntos. A medida que aumentan de tamaño, las células tienen una tendencia a aplanarse para formar escamas discoides. Dado que las células superficiales retienen esta forma, el epitelio se llama "estratificado plano" o "escamoso".

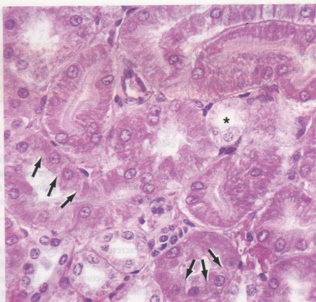
REFERENCIAS

BC, célula basal
C, cilio
CC, célula cilíndrica
CT, tejido conjuntivo
GL, glándula intestinal

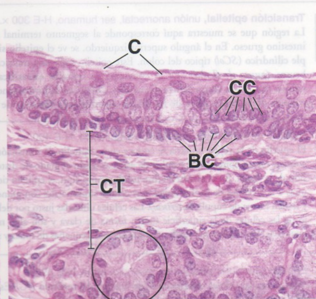
flechas: *arriba, a la izquierda,* túbulo formado por epitelio simple plano; *arriba, a la derecha,* límites laterales de las células cúbicas que forman el túbulo; *centro, a la izquierda,* regiones apicales dilatadas de las células caliciformes

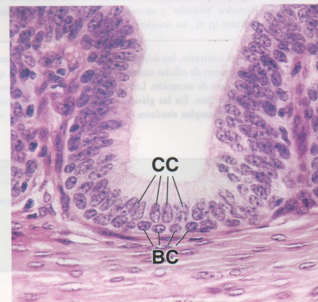
asterisco, conducto o túbulo con epitelio simple cúbico

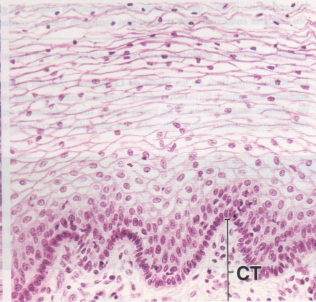

*


*


GL
GL
CT


C
CC
BC
CT


CC
BC


CT

• LÁMINA 3 Epitelios estratificados y glandulares endocrinos

El **epitelio glandular** está especializado para la secreción y puede clasificarse en *exocrino*, si secreta hacia el exterior o hacia una cavidad comunicada con el exterior, y en *endocrino*, si vierte su secreción hacia la sangre. El epitelio glandular endocrino se compone de cúmulos de células muy juntas que están en contacto estrecho con los capilares sanguíneos.



Epitelio estratificado, esófago, simio, H-E 250 ×.
En esta parte de la pared del esófago, se ven dos epitelios diferentes. A la izquierda de la foto, aparece el epitelio de revestimiento del esófago. Tiene muchas capas celulares y las células más superficiales son aplanadas o escamosas; por ende, es un **epitelio estratificado plano** *(SS)*. A la derecha de la imagen, hay un conducto de una glándula esofágica cortado en varios planos. Al examinar una región donde el plano del corte es perpendicular a la superficie, el carácter real del epitelio se torna evidente. En este caso, el epitelio está compuesto por dos capas celulares y las células más superficiales son cuboides; en consecuencia, no hay duda de que es un **epitelio estratificado cúbico** *(StCu)*.



Epitelio estratificado, piel, ser humano, H-E 450 ×.
Aquí se ve una porción del conducto excretor de una glándula sudorípara justo antes de su entrada en el **epitelio estratificado plano** *(SS)* de la piel. La *línea de puntos* señala el trayecto del conducto en la epidermis en donde no se ve la luz. Este conducto también está formado por un **epitelio estratificado cúbico** *(StCu)* de dos capas; las células de la capa más interna (las células superficiales) se ven más o menos cuadradas. Dado que las células epidérmicas superficiales no aparecen en este campo, la designación de estratificado plano no puede confirmarse a partir de la información ofrecida por la microfotografía.



Transición epitelial, unión anorrectal, ser humano, H-E 300 ×.
La región que se muestra aquí corresponde al segmento terminal del intestino grueso. En el ángulo superior izquierdo, se ve el **epitelio simple cilíndrico** (*SCol*) típico del colon. Este epitelio sufre una transición brusca *(punta de flecha)* que lo convierte en **epitelio estratificado cúbico** *(StCu)* a la altura del conducto anal. Obsérvese la forma general cuboide de la mayor parte de las células superficiales *(flechas)* y de las células de los estratos subyacentes. El epitelio simple cilíndrico en el margen izquierdo de la foto pertenece a una glándula intestinal que está en continuidad con el **epitelio simple cilíndrico** que reviste la superficie luminal del intestino. El tejido conjuntivo *(CT)* de este sitio está muy infiltrado con linfocitos, lo cual le da un aspecto diferente del de los tejidos conjuntivos de cualquiera de las otras imágenes de esta lámina.



Epitelio de transición (urotelio), vejiga, simio, H-E 400 ×.
El epitelio de la vejiga urinaria se conoce como **epitelio de transición** y consiste en un epitelio que cambia de aspecto según el grado de distensión de la vejiga. En el estado no distendido, como aquí, el epitelio tiene unas 4 o 5 células de profundidad. Las células superficiales son grandes y tienen forma de cúpula *(asteriscos)*. Las células ubicadas justo por debajo de las células de la superficie tienen forma de clava y son algo más pequeñas. Las células más profundas son las más pequeñas de todas y sus núcleos aparecen más hacinados. Cuando la vejiga está distendida, las células superficiales se estiran y se aplanan y el espesor del epitelio se reduce a unas tres capas celulares. La pared de la vejiga suele haberse contraído para el momento en que se obtiene la muestra, a menos que se hayan tomado precauciones especiales para mantenerla distendida. Por consiguiente, su aspecto es habitualmente el que se presenta en esta microfotografía.



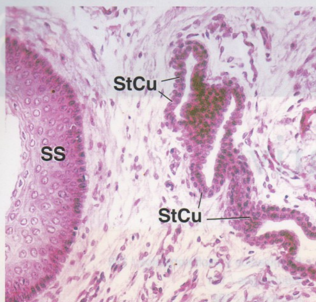
Epitelio glandular endocrino, testículo, simio, H-E 350 ×.
Aquí se ven las células intersticiales (de Leydig) del testículo *(IC)*. Estas células se originan a partir del mesodermo embrionario y son de naturaleza endocrina, es decir que vierten su secreción hacia la sangre. Los grupos celulares endocrinos que se organizan formando nidos y cordones entrelazados a la manera de redes entre los vasos capilares *(C)* se conocen como "glándulas del tipo reticular". Por el contrario, cuando las células se agrupan periféricamente alrededor de una luz central se forman los llamados "folículos" y un conjunto de estos hace una glándula del tipo folicular (p. ej., las tiroides).

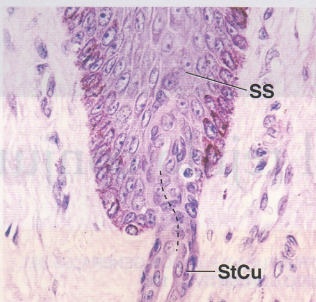


Epitelio glandular endocrino, páncreas endocrino, ser humano, H-E 450 ×.
Las células endocrinas de los islotes de Langerhans *(En)* del páncreas también se organizan formando redes de cordones anastomosados entre los capilares sanguíneos hacia los cuales vierten sus productos de secreción; en consecuencia, estos islotes son una glándula endocrina del tipo reticular. Por el contrario, los ácinos del páncreas exocrino circundante *(Ex)* se componen de células con una superficie libre desde la que se excreta el producto de secreción. Los capilares *(C)* son prominentes en los tejidos endocrinos. En las glándulas suprarrenales, paratiroides e hipófisis, se ven ejemplos similares de tejido epitelial glandular endocrino.

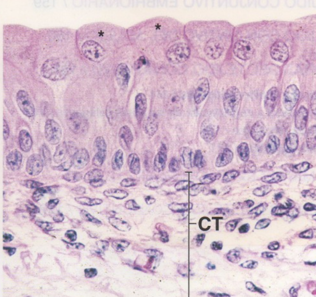
REFERENCIAS

C, capilar
CT, tejido conjuntivo
En, células endocrinas
Ex, células exocrinas
IC, células intersticiales (de Leydig)
SCol, epitelio estratificado cilíndrico
SS, epitelio estratificado plano
StCu, epitelio estratificado cúbico
punta de flecha, transición entre epitelio simple cilíndrico y estratificado cúbico
flechas, células cúbicas superficiales
asteriscos, células "en cúpula"

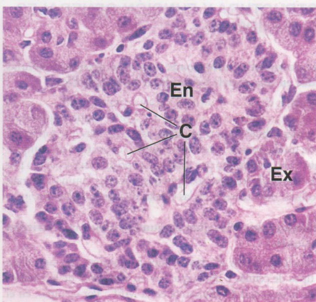

StCu
SS
StCu


SS
StCu


StCu
SCol
CT


CT


C
IC


En
C
Ex

capítulo 6

El tejido conjuntivo

ESTRUCTURA Y FUNCIÓN GENERALES DEL TEJIDO CONJUNTIVO

El tejido conjuntivo comprende un grupo diverso de células incluidas en una matriz extracelular histoespecífica.

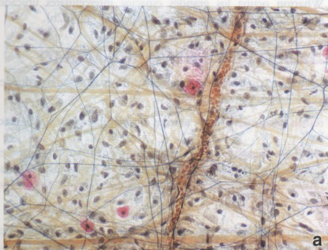
En general, el **tejido conjuntivo** está compuesto por **células** y una **matriz extracelular (MEC)**. La MEC contiene proteínas estructurales (fibras) y otras proteínas especializadas que forman la sustancia fundamental. El tejido conjuntivo constituye un compartimiento vasto y continuo por todo el cuerpo que está separado por láminas basales de los diversos epitelios y por las láminas externas de las células musculares y de las células de sostén de los nervios.

Los diferentes tipos de tejido conjuntivo tienen una variedad de funciones.

Las funciones de los diversos tejidos conjuntivos son un reflejo de los tipos de células y fibras que hay en el tejido y de la composición de la sustancia fundamental en la MEC. Por ejemplo, en el tejido conjuntivo laxo, hay muchos tipos celulares diferentes (Fig. 6.1). Un tipo, el fibroblasto, produce las fibras extracelulares, que tienen un papel estructural en el tejido. Los fibroblastos también producen y mantienen la sustancia fundamental. Otros tipos celulares, como los linfocitos, los plasmocitos, los macrófagos y los eosinófilos, están asociados con el sistema de defensa del organismo y funcionan en la MEC del tejido. En cambio, el tejido óseo, otra forma de tejido conjuntivo, sólo tiene un tipo celular principal, el osteocito. Esta célula produce el gran volumen de fibras que contiene el tejido óseo. Una característica singular del tejido óseo es que sus fibras están organizadas en un patrón específico y se calcifican para conseguir la dureza típica de este tejido. De modo similar, en los tendones y en los ligamentos, las fibras son la característica prominente del tejido. Estas fibras se disponen en fascículos paralelos muy juntos para lograr la resistencia máxima.

La clasificación del tejido conjuntivo tiene su fundamento en la composición y la organización de sus componentes celulares y extracelulares, y en sus funciones.

Bajo el nombre **tejido conjuntivo**, se incluye una gran variedad de tejidos con propiedades funcionales diferentes, pero con ciertas características comunes que permiten agruparlos. Por razones de conveniencia, se clasifican de manera que reflejen estas características. En el Cuadro 6.1, se presenta una clasificación de los principales tipos y subtipos de tejidos conjuntivos.



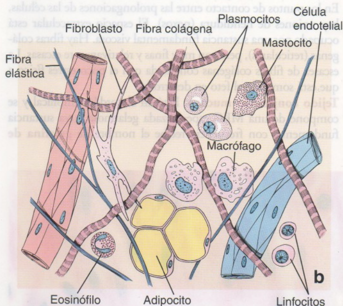


FIGURA 6.1 • **Tejido conjuntivo laxo. a.** Microfotografía de un montaje entero de mesenterio teñido con hematoxilina de Verhoeff para que se vean los núcleos y las fibras elásticas. La coloración de contraste consiste en safranina, que permite identificar los gránulos de los mastocitos (células cebadas), y naranja G, que sirve para teñir otras estructuras proteicas (en particular, las fibras colágenas). Las fibras elásticas aparecen como delicadas estructuras filiformes largas y ramificadas, de color azul oscuro o negro, sin un principio ni un fin discernibles. Las fibras colágenas son bastante más gruesas que las fibras elásticas y se ven como siluetas largas y rectas, teñidas de color anaranjado. La mayor parte de los núcleos visibles corresponde supuestamente a fibroblastos. También hay núcleos que pertenecen a otros tipos celulares, por ejemplo, linfocitos, plasmocitos y macrófagos, pero no pueden identificarse. Los mastocitos se reconocen por los gránulos rojos brillantes que hay en su citoplasma. Obsérvese el vaso sanguíneo de pequeño calibre repleto de eritrocitos. 150 ×. **b.** Representación esquemática que ilustra los componentes del tejido conjuntivo laxo. Nótese la asociación de los diferentes tipos celulares con la matriz extracelular circundante que contiene vasos sanguíneos y distintos tipos de fibras.

CUADRO 6.1 Clasificación del tejido conjuntivo

Tejido conjuntivo embrionario	
Tejido conjuntivo mesenquimático	Tejido conjuntivo mucoso
Tejido conjuntivo del adulto	
Tejido conjuntivo laxo	Tejido conjuntivo denso
	No modelado
	Modelado
Tejido conjuntivo especializado[a]	
Tejido cartilaginoso (Capítulo 7)	Tejido sanguíneo (Capítulo 10)
Tejido óseo (Capítulo 8)	Tejido hematopoyético (Capítulo 10)
Tejido adiposo (Capítulo 9)	Tejido linfático (Capítulo 14)

[a] Antes, se separaban como categorías del tejido conjuntivo especializado al tejido elástico y al tejido reticular. Suelen citarse como ejemplos de tejido elástico ciertos ligamentos asociados con la columna vertebral y con la túnica media de las arterias elásticas. El rasgo identificador del tejido reticular es la presencia de fibras reticulares y de células reticulares, que en conjunto, forman una red tridimensional. Este tejido reticular sirve como estroma de los órganos hematopoyéticos (específicamente, de la médula ósea roja) y linfáticos (ganglios linfáticos y bazo, pero no el timo).

TEJIDO CONJUNTIVO EMBRIONARIO

El mesénquima embrionario da origen a los diversos tejidos conjuntivos del organismo.

El **mesodermo**, la capa media del disco embrionario trilaminar, da origen a casi todos los tejidos conjuntivos del organismo. Una excepción es la región de la cabeza, en donde ciertas células progenitoras derivan del ectodermo a través de las células de la cresta neural. Por medio de la migración y de la proliferación de las células mesodérmicas y las células específicas de la cresta neural, en el embrión joven se forma un **tejido conjuntivo primitivo** denominado **mesénquima** (en la región cefálica, a veces se llama **ectomesénquima**). La maduración y la proliferación del mesénquima dan origen no sólo a los diversos tejidos conjuntivos del adulto, sino también a los músculos, los sistemas cardiovascular y genitourinario y las membranas serosas que tapizan las cavidades corporales. La manera en que las células mesenquimáticas proliferan y se organizan determina el tipo de tejido conjuntivo maduro que se formará en un sitio dado.

El tejido conjuntivo embrionario está en el embrión y en el cordón umbilical.

El tejido conjuntivo embrionario se clasifica en dos subtipos:

- **Tejido conjuntivo mesenquimático**. Se encuentra principalmente en el embrión y contiene células fusiformes pequeñas de

aspecto bastante uniforme (Fig. 6.2a). Las células tienen prolongaciones que entran en contacto las con prolongaciones similares de las células vecinas para formar una red celular tridimensional. En los puntos de contacto entre las prolongaciones de las células, hay uniones de hendidura (nexos). El espacio extracelular está ocupado por una sustancia fundamental viscosa. Hay fibras colágenas (reticulares), pero son muy finas y relativamente escasas. La escasez de fibras colágenas concuerda con el poco estrés físico a que está sometido el feto en desarrollo.

- **Tejido conjuntivo mucoso**. Está en el cordón umbilical y se compone de una MEC especializada gelatinosa cuya sustancia fundamental con frecuencia recibe el nombre de **gelatina de Wharton**. Las células fusiformes contenidas en la matriz están muy separadas y, en el cordón umbilical de término, se parecen mucho a los fibroblastos (p. ej., las prolongaciones citoplasmáticas son delgadas y difíciles de ver en los preparados de rutina teñidos con hematoxilina y eosina [H-E]). La gelatina de Wharton ocupa los grandes espacios intercelulares ubicados entre las fibras colágenas finas y onduladas (Fig. 6.2b).

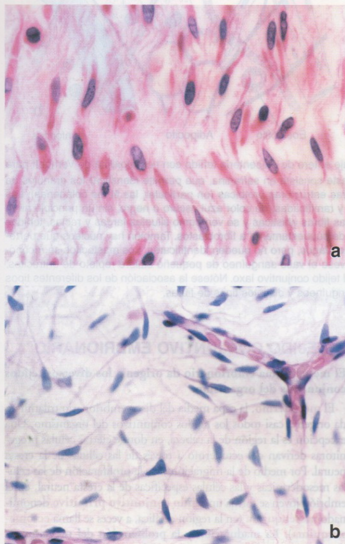


FIGURA 6.2 • **Tejido conjuntivo embrionario. a.** Microfotografía de tejido mesenquimático de un feto en desarrollo teñido con H-E. Aunque desde el punto de vista morfológico aparecen como una población homogénea, las células mesenquimáticas darán origen a células que se diferencian en tipos celulares diversos. Sus prolongaciones citoplasmáticas con frecuencia le imparten a la célula un aspecto ahusado o fusiforme. El componente extracelular del tejido contiene fibras reticulares escasas y sustancia fundamental abundante. 480 ×. **b.** Microfotografía de la gelatina de Wharton del cordón umbilical teñida con H-E. La gelatina de Wharton consiste en una sustancia fundamental especializada de carácter cuasi gelatinoso que ocupa los espacios intercelulares grandes ubicados entre las células mesenquimáticas fusiformes. 480 ×.

TEJIDO CONJUNTIVO DEL ADULTO

Los tejidos conjuntivos que pertenecen a esta categoría se dividen en dos subtipos generales:

- **tejido conjuntivo laxo**, a veces también llamado "tejido areolar"" y
- **tejido conjuntivo denso**, que además puede subclasificarse en dos tipos básicos según la organización de sus fibras colágenas: **tejido conjuntivo denso no modelado** y **tejido conjuntivo denso modelado**.

El tejido conjuntivo laxo se caracteriza por sus fibras poco ordenadas y por una abundancia de células de varios tipos.

El **tejido conjuntivo laxo** es un tejido conjuntivo celular con fibras colágenas delgadas y relativamente escasas (Fig. 6.3). La sustancia fundamental, sin embargo, es abundante; en efecto, ocupa más volumen que las fibras. Tiene una consistencia de viscosa a gelatinosa y desempeña un papel importante en la difusión del oxígeno y de las sustancias nutritivas desde los vasos pequeños que

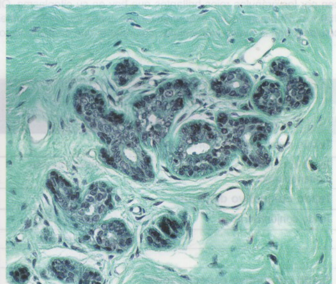


FIGURA 6.3 • **Tejidos conjuntivos laxo y denso no modelado.** Microfotografía en la que se comparan los tejidos conjuntivos laxo y denso no modelado de la glándula mamaria en un preparado teñido con la técnica tricrómica de Masson. En el centro el tejido conjuntivo laxo, rodea el epitelio glandular. El tejido conjuntivo laxo se compone de fibras colágenas de disposición ondulada y muchas células. Obsérvese la gran cantidad de núcleos visible con este aumento escaso. En los ángulos superior izquierdo e inferior derecho de la foto, aparece el tejido conjuntivo denso no modelado. A diferencia de lo que se ve en el tejido conjuntivo laxo, en el tejido conjuntivo denso hay pocos núcleos. Sin embargo, el colágeno es mucho más abundante y está compuesto por fibras muy gruesas. 100 ×.

transcurren por este tejido conjuntivo, así como en la difusión del dióxido de carbono y de los desechos metabólicos hacia los mismos vasos.

El **tejido conjuntivo laxo** se encuentra principalmente debajo de los epitelios que tapizan la superficie externa del cuerpo y que revisten cavidades internas. También está asociado con el epitelio de las glándulas y rodea los vasos sanguíneos más pequeños (Lámina 4, p. 192). Así, este tejido es el primer sitio donde los agentes patógenos, como las bacterias, que se han colado a través de una superficie epitelial pueden ser atacados y destruidos por las células del sistema inmunitario. La mayor parte de los tipos celulares del tejido conjuntivo laxo consiste en células errantes transitorias que migran desde los vasos sanguíneos locales en respuesta a estímulos específicos. **El tejido conjuntivo laxo es, en consecuencia, el sitio de las reacciones inflamatorias e inmunitarias. Durante estas reacciones, el tejido conjuntivo laxo puede sufrir una tumefacción considerable (edema). En las regiones del organismo en donde la presencia de sustancias extrañas es continua, se mantienen grandes poblaciones de células defensivas. Por ejemplo, la lámina propia, el tejido conjuntivo laxo de las membranas mucosas, como las de los sistemas respiratorio y digestivo, contiene gran cantidad de estas células.**

El tejido conjuntivo denso no modelado se caracteriza por abundancia de fibras y escasez de células.

El **tejido conjuntivo denso no modelado** o **irregular** contiene sobre todo fibras colágenas. Las células son escasas y es típico que sean de un solo tipo, el fibroblasto. El tejido también tiene una escasez relativa de sustancia fundamental (Lámina 4, p. 192). Dada su gran proporción de fibras colágenas, el tejido conjuntivo denso no modelado provee una gran resistencia. Lo típico es que las fibras se dispongan en haces orientados en varias direcciones diferentes (de ahí la denominación *irregular*), que resisten las fuerzas tensoras que actúan sobre órganos y estructuras. Los órganos huecos (p. ej., el intestino) poseen una capa bien definida de tejido conjuntivo denso no modelado llamada **submucosa**, en la cual los haces de fibras transcurren en planos variables. Esta disposición permite que el órgano resista el estiramiento y la distensión excesivos. De un modo similar, la piel contiene una capa relativamente gruesa de tejido conjuntivo denso no modelado en la dermis, llamada **capa reticular** o **profunda**. La capa reticular provee resistencia contra el desgarro como consecuencia de las fuerzas de estiramiento aplicadas desde direcciones diferentes.

El tejido conjuntivo denso modelado se caracteriza por sus células y sus fibras ordenadas en haces paralelos muy juntos.

El **tejido conjuntivo denso modelado** o **regular** es el principal componente funcional de los **tendones**, de los **ligamentos** y de las **aponeurosis**. Al igual que en el tejido conjuntivo denso no modelado, las fibras del conjuntivo denso modelado son la característica prominente y hay muy poca sustancia fundamental. Sin embargo, en el tejido conjuntivo denso modelado, las fibras se disponen en haces paralelos y están muy juntas para proveer la resistencia máxima. Las células que producen y mantienen las fibras están comprimidas y alineadas entre los haces de fibras.

- **Tendones**. Son bandas o cordones conjuntivos que unen el músculo al hueso. Están compuestos por haces paralelos de fibras colágenas entre los cuales se encuentran hileras de fibroblastos llamados **tendinocitos** (Fig. 6.4 y Lámina 5, p. 194). Los tendinocitos están rodeados por una sustancia fundamental especializada que los separa de las fibrillas colágenas soportadoras de carga. En los cortes transversales de tendones teñidos con H-E, los tendinocitos tienen aspecto estrellado. En las microfotografías electrónicas de transmisión de cortes paralelos al eje longitudinal de los tendones, se ve que las prolongaciones citoplasmáticas de la célula se ubican entre las fibras y se presentan como láminas delgadas de citoplasma. En la mayoría de los cortes longitudinales teñidos con H-E, sin embargo, sólo se distinguen las hileras de núcleos basófilos aplanados típicos de los tendinocitos. Las láminas de citoplasma que se extienden desde el cuerpo de los tendinocitos no suelen ser visibles en los cortes longitudinales teñidos con H-E porque se confunden con las fibras colágenas. La sustancia del tendón está rodeada por una delgada cápsula de tejido conjuntivo, el **epitendón**, en la cual las fibras colágenas no están tan bien ordenadas (Lámina 5, p. 194). Es típico que el tendón esté subdividido en fascículos por el **endotendón**, una extensión conjuntiva del epitendón. Contiene los pequeños vasos sanguíneos y nervios del tendón.
- **Ligamentos**. Al igual que los tendones, los ligamentos se componen de fibras y fibroblastos dispuestos de forma paralela. Las fibras de los ligamentos, no obstante, están ordenadas con una regularidad menor que las de los tendones. Los ligamentos unen un hueso a otro, lo cual, en algunos sitios, como la columna vertebral, necesita cierto grado de elasticidad. Aunque la fibra extracelular más abundante de la mayoría de los ligamentos es la colágena, algunos de los que están asociados con la columna vertebral (p. ej., los ligamentos amarillos) contienen muchas más fibras elásticas y menos fibras colágenas. Estos ligamentos se denominan **ligamentos elásticos**.
- **Aponeurosis**. Se parecen a tendones anchos y aplanados. En lugar de tener fibras dispuestas en haces paralelos, las fibras de las aponeurosis se organizan en capas múltiples. Los haces de fibras colágenas de una capa tienen la tendencia a disponerse en un ángulo de 90° con respecto a los haces de las capas vecinas. Las fibras dentro de cada una de las capas están ordenadas en agrupaciones regulares; en consecuencia, es un tejido conjuntivo denso modelado. Esta **disposición ortogonal** también aparece en la córnea del ojo y es la responsable de su transparencia.

FIBRAS DEL TEJIDO CONJUNTIVO

Las fibras del tejido conjuntivo son de tres tipos principales.

Las fibras del tejido conjuntivo están presentes en cantidades variables, según las necesidades estructurales y la función del tejido en que se ubiquen. Cada tipo de fibra es producido por los fibroblastos y se compone de proteínas de cadenas peptídicas largas.

Los tipos de fibras del tejido conjuntivo son

- **Fibras colágenas**
- **Fibras reticulares**
- **Fibras elásticas**

Fibras y fibrillas colágenas

Las fibras colágenas son el tipo más abundante de fibras del tejido conjuntivo.

Las **fibras colágenas** son el componente estructural más abundante del tejido conjuntivo. Son flexibles y tienen una resistencia tensora notable. Si se examinan con el microscopio óptico, aparecen típicamente como estructuras onduladas de espesor variable y longitud indeterminada. Se tiñen bien con la eosina y otros colo-

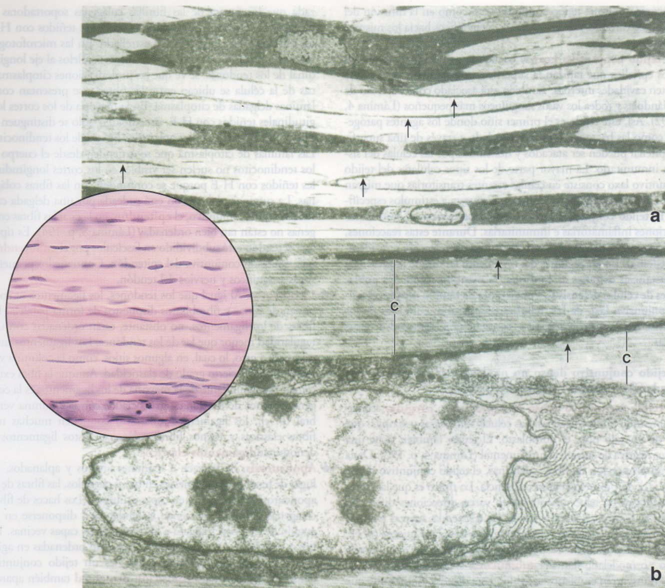


FIGURA 6.4 • **Tejido conjuntivo denso modelado (tendón). a.** Microfotografía electrónica de un tendón visto con poco aumento que muestra los tendinocitos (fibroblastos) y sus prolongaciones delgadas (*flechas*) entre los haces de colágeno. 1.600 ×. **b.** Tendinocito visto con más aumento en el que se nota un retículo endoplasmático rugoso (*RER*) abundante. Las fibras colágenas (*C*) se ven compuestas por fibrillas colágenas muy juntas. Las flechas señalan las prolongaciones de los tendinocitos. 9.500 ×. **Círculo en color.** Microfotografía óptica de un tendón. Obsérvese la disposición regular y ordenada de los haces de fibras colágenas. Los tendinocitos se alinean en hileras entre las fibras colágenas. 200 ×. (Microfotografías electrónicas modificadas de *Rhodin J. Histology*. Nueva York: Oxford University Press, 1974.)

rantes ácidos. También se pueden colorear con el azul de anilina, utilizado en la técnica tricrómica de Mallory para tejido conjuntivo, o con el verde luz, usado en la técnica de Masson.

Con la microscopia electrónica de transmisión (MET), las fibras colágenas aparecen como haces de subunidades filamentosas finas. Estas subunidades son las **fibrillas colágenas** (Fig. 6.5). Dentro de una fibra individual, las fibrillas colágenas tienen un diámetro relativamente uniforme. En diferentes sitios y en diferentes etapas del desarrollo, sin embargo, las fibrillas no son del mismo tamaño. En los tejidos embrionarios o inmaduros, el diámetro de las fibrillas puede no ser mayor que 15 a 20 nm. En el tejido conjuntivo denso modelado de los tendones o de otras estructuras sujetas a una tensión considerable, las fibrillas colágenas miden hasta 300 nm de diámetro.

Las fibrillas colágenas exhiben un patrón de bandas transversales con una periodicidad de 68 nm.

Cuando las fibrillas colágenas teñidas con osmio u otros metales pesados se examinan bajo el MET, exhiben una secuencia de bandas transversales espaciadas que se repite cada 68 nm en toda su longitud (Fig. 6.5, detalle). Este patrón regular de bandas también puede verse en la superficie de las fibrillas colágenas cuando se examinan con el microscopio de fuerza atómica (MFA; Fig. 6.6). El patrón de bandas es un reflejo de la estructura en subunidades de la fibrilla y, específicamente, del tamaño y forma de la molécula de colágeno y de la disposición de las moléculas que forman la fibrilla (Fig. 6.7). La **molécula de colágeno** (que antes se llamaba *tropocolágeno*) mide alrededor de 300 nm de longitud y 1,5 nm de diámetro y tiene una cabeza y una cola. Al formar la fibrilla, las molé-

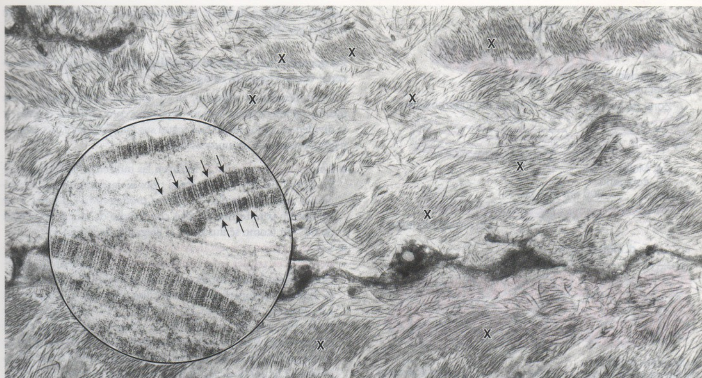


FIGURA 6.5 • **Fibrillas colágenas en el tejido conjuntivo denso no modelado.** Microfotografía electrónica del tejido conjuntivo denso no modelado de la cápsula testicular de un varón joven. Las fibrillas colágenas se reúnen en algunas regiones (*X*) para formar haces bastante gruesos, mientras que, en otras, se encuentran más dispersas. 9.500 ×. **Detalle.** Cortes longitudinales de fibrillas colágenas de la misma muestra vistas con más aumento. Obsérvese el patrón de bandas transversales. Las flechas indican la periodicidad de 68 nm con que se repiten las bandas. 75.000 ×.



FIGURA 6.6 • **Fibrillas colágenas en el tejido conjuntivo denso no modelado.** Esta imagen de fibrillas de colágeno tipo I en el tejido conjuntivo, obtenida con el microscopio de fuerza atómica, permite ver el patrón de bandas transversales en la superficie de las fibrillas. Obsérvese la orientación desordenada de las fibrillas colágenas que están superpuestas y se entrecruzan en la matriz extracelular del tejido conjuntivo. 65.000 ×. (Gentileza de la doctora Gabriela Bagordo, *JPK Instruments AG*, Berlín, Alemania.)

culas de colágeno se alinean cabeza con cola en hileras que se superponen, con brechas entre las moléculas de cada hilera y un desfase de un cuarto de molécula entre las hileras contiguas. Estas brechas pueden verse muy bien con el MFA (véase la Fig. 6.6). La resistencia de la fibrilla es consecuencia de los enlaces covalentes que hay entre las moléculas de colágeno de hileras contiguas y no de las uniones cabeza con cola entre las moléculas de una hilera. El patrón de bandas transversales que se ve con el MET (véase el detalle de la Fig. 6.5) se debe principalmente al depósito del osmio en el espacio que hay entre las cabezas y las colas de las moléculas en cada hilera.

Cada molécula de colágeno es una hélice triple compuesta por tres cadenas polipeptídicas entrelazadas.

Una **molécula de colágeno** individual está formada por tres cadenas polipeptídicas llamadas **cadenas α**. Las cadenas α se enroscan entre sí para formar una triple hélice dextrógira (véase la Fig. 6.7d). Cada tercer aminoácido de la cadena es una molécula de **glicina**, excepto en los extremos de las cadenas α. Una **hidroxiprolina** o una **hidroxilisina** con frecuencia precede a cada glicina de la cadena; y una **prolina** a menudo sigue a cada glicina de la cadena. Junto con la prolina y la hidroxiprolina, la glicina es indispensable para la conformación en hélice triple (véase la Fig. 6.7e). En asociación con la hélice, hay grupos sacáridos que están unidos a residuos hidroxilisílicos. Es por estos grupos que el colágeno se clasifica con propiedad como una **glucoproteína**.

Las cadenas α que forman la hélice no son todas iguales. Su tamaño varía entre 600 y 3.000 aminoácidos. Hasta ahora se han identificado por lo menos 42 tipos de cadenas α codificadas por genes diferentes cuyos loci se encuentran en varios cromosomas dis-

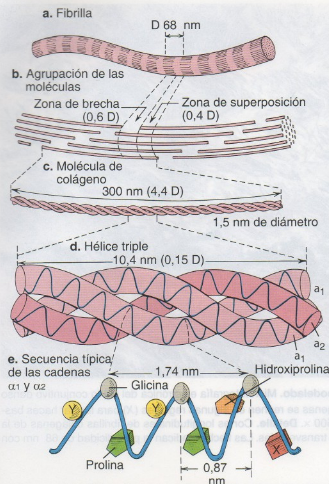


FIGURA 6.7 • Diagrama que ilustra las características moleculares de una fibrilla de colágeno tipo I en un orden de detalle estructural creciente. a. La fibrilla colágena exhibe bandas transversales con una periodicidad (*D*) de 68 nm (distancia que hay entre las bandas que se repiten). **b.** Cada fibrilla está compuesta por moléculas de colágeno dispuestas de forma escalonada. **c.** Cada molécula tiene unos 300 nm de longitud y 1,5 nm de diámetro. **d.** La molécula de colágeno es una hélice triple. **e.** La hélice triple está compuesta por tres cadenas α. Cada tercer aminoácido de la cadena α es una glicina. La posición X que sigue a la glicina con frecuencia corresponde a una prolina, y la posición Y que precede a la glicina a menudo corresponde a una hidroxiprolina.

tintos. Se han podido categorizar hasta 28 tipos de colágeno teniendo en cuenta las combinaciones de cadenas α que contienen. Estos colágenos diversos se designan con los números romanos del I al XXVIII, de acuerdo con la cronología de su descubrimiento. Una molécula de colágeno puede ser **homotrimérica** (compuesta por tres cadenas α idénticas) o **heterotrimérica** (formada por dos o hasta tres cadenas α distintas desde el punto de vista genético).

Por ejemplo, el **colágeno tipo I**, que se encuentra en los tejidos conjuntivos laxo y denso es heterotrimérico. Dos de las cadenas α son idénticas (las llamadas α1) y la otra es diferente (la denominada α2). Por consiguiente, en la nomenclatura de los colágenos, se designa $[\alpha1(I)]_2\alpha2(I)$ (Cuadro 6.2). El **colágeno tipo II** es homotrimérico y está en los cartílagos hialino y elástico, donde aparece con la forma de fibrillas muy finas. Las moléculas de colágeno tipo II están compuestas por tres cadenas α idénticas. Dado que estas cadenas α difieren de las de otros colágenos, el colágeno tipo II se designa $[\alpha1(II)]_3$.

De acuerdo con su patrón de polimerización, pueden reconocerse varias clases de colágenos.

Las moléculas de colágeno, en su mayoría, se polimerizan para formar aglomeraciones supramoleculares, como fibrillas o redes, y se dividen en varios subgrupos según sus semejanzas estructurales o según la secuencia de aminoácidos.

- Los **colágenos fibrilares** incluyen las moléculas de colágeno de los tipos I, II, III, V y XI. Estos tipos se caracterizan por repeticiones ininterrumpidas de glicina-prolina-hidroxiprolina y se aglomeran para formar fibrillas con bandas de una periodicidad de 68 nm (como se ilustra en el diagrama de la Fig. 6.7a).
- Los **colágenos que están asociados con fibrillas y que tienen hélices triples interrumpidas (FACIT)** exhiben interrupciones en sus hélices triples que proveen flexibilidad a la molécula. Están en la superficie de las fibrillas diferentes y consisten en los colágenos de los tipos IX, XII, XIV, XVI, XIX, XX, XXI y XXII. Por ejemplo, la molécula de colágeno tipo IX se une al colágeno tipo II e interacciona con él en el cartílago a la altura de las intersecciones de las fibrillas. Actúa para estabilizar este tejido mediante la unión de las fibrillas de colágeno tipo II a los proteoglucanos de la MEC.
- Los **colágenos formadores de redes hexagonales** son los colágenos de los tipos VIII y X.
- Los **colágenos transmembrana** son los tipos XIII (que se encuentran en las adhesiones focales), XVII (que está en los hemidesmosomas), XXIII (que aparece en las células de las metástasis de los cánceres) y XXV (un colágeno específico del encéfalo).
- Las **multiplexinas** (colágenos con dominios en hélice triple e interrupciones múltiples) comprenden los colágenos de los tipos XV y XVIII, que están en las regiones de la membrana basal.
- Los **colágenos formadores de las membranas basales** incluyen el colágeno tipo IV, que produce la supraestructura de colágeno en la membrana basal de las células epiteliales (p. 139), el colágeno tipo VI, que genera filamentos perlados, y el colágeno tipo VII, que forma las fibrillas de anclaje que fijan la membrana basal a la MEC.

En el Cuadro 6.2, se presenta una lista de los colágenos caracterizados hasta el momento (I a XXV), incluidas sus variaciones estructurales y algunas de las funciones atribuidas en la actualidad. Los tipos de colágenos de descubrimiento reciente (XXVI a XXVIII) todavía no se han caracterizado por completo y no aparecen en el cuadro.

Biosíntesis y degradación de las fibras colágenas

La formación de las fibras colágenas comprende acontecimientos que ocurren tanto dentro como fuera del fibroblasto.

La síntesis del **colágeno fibrilar** (I, II, III, V y XI) comprende una serie de acontecimientos dentro del fibroblasto que conduce a la generación de **procolágeno**: el precursor de la molécula de colágeno. Estos acontecimientos ocurren en orgánulos limitados por membrana dentro de la célula. La formación de la fibrilla propiamente dicha ocurre fuera de la célula y comprende la actividad enzimática en la membrana plasmática para producir la molécula de

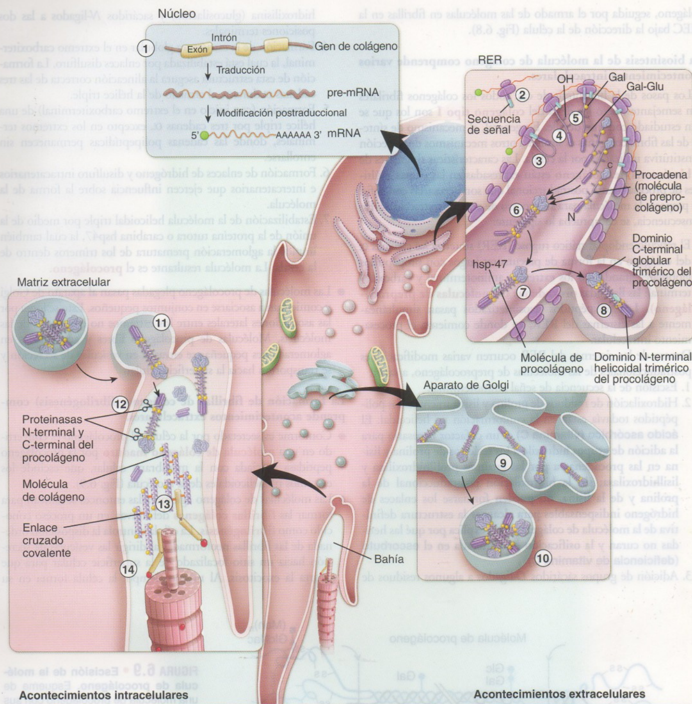
CUADRO 6.2 Tipos de colágeno. Composición, ubicación y función			
Tipo	**Composición**	**Ubicación**	**Funciones**
I	$[\alpha1(I)]_2\alpha2(I)$	Tejido conjuntivo de la piel, hueso, tendones, ligamentos, dentina, esclera, fascias y cápsulas de órganos (totaliza el 90% del colágeno del organismo)	Provee resistencia a fuerzas, tensiones y estiramiento
II	$[\alpha1(II)]_3$	Cartílago (hialino y elástico), notocordio y discos intervertebrales	Provee resistencia a la compresión intermitente
III	$[\alpha1(III)]_3$	Prominente en el tejido conjuntivo laxo de las vísceras (útero, hígado, bazo, riñón, pulmón, etc.), músculo liso, endoneuro, vasos sanguíneos y piel fetal	Forma las fibras reticulares, organizadas en la forma de una red laxa de fibras finas; provee sostén estructural para las células especializadas de diversos órganos y para los vasos sanguíneos
IV	$[\alpha1(IV)]_2\alpha2(IV)$ o $\alpha3(IV)\alpha4(IV)\alpha5(IV)$ o $[\alpha5(IV)]_2\alpha6(IV)$	Láminas basales de los epitelios, glomérulos renales y cápsula del cristalino	Provee sostén y barrera de filtración
V	$[\alpha1(V)]_2\alpha2(V)$ o $\alpha1(V)\alpha2(V)\alpha3(V)$	Distribución uniforme en toda estroma de tejido conjuntivo; estaría relacionado con la red reticular	Está en la superficie de las fibrillas colágenas tipo I junto con los colágeno tipo XII y tipo XIV para modular las propiedades biomecánicas de la fibrilla
VI	$[\alpha1(VI)]_2\alpha2(VI)$ o $\alpha1(VI)\alpha2(VI)\alpha3(VI)$	Forma parte de la matriz cartilaginosa que rodea inmediatamente los condrocitos	Fija el condrocito a la matriz; se une de forma covalente a las fibrillas de colágeno tipo I
VII	$[\alpha1(VII)]_3$	Presente en las fibrillas de anclaje en la piel, los ojos, el útero y el esófago	Afianza la lámina basal a las fibras del tejido conjuntivo
VIII	$[\alpha1(VIII)]_2\alpha2(VIII)$	Producto de las células endoteliales	Facilita el movimiento de las células endoteliales durante la angiogénesis
IX	$\alpha1(IX)\alpha2(IX)\alpha3(IX)$	Hallado en el cartílago en asociación con las fibrillas de colágeno tipo II	Estabiliza la red de fibras colágenas tipo II del cartílago por interacción con las moléculas de proteoglucanos en sus intersecciones
X	$[\alpha1(X)]_3$	Producido por los condrocitos en la zona de hipertrofia del disco epifisario normal	Contribuye con el proceso de mineralización ósea al formar las redes hexagonales necesarias para organizar los colágenos tipos II, IX y XI dentro del cartílago
XI	$[\alpha1(XI)]_2\alpha2(XI)$ o $\alpha1(XI)\alpha2(XI)\alpha3(XI)$	Producido por los condrocitos; asociado con fibrillas de colágeno tipo II; forma el centro de las fibrillas de colágeno tipo I	Regula el tamaño de la fibrillas colágenas tipo II; es indispensable para las propiedades cohesivas de la matriz cartilaginosa
XII	$[\alpha1(XII)]_3$	Aislado de piel y placenta; abundante en los tejidos que deben soportar una gran tensión mecánica	Está en la superficie de las fibrillas colágenas tipo I junto con los colágenos tipo V y tipo XIV para modular las propiedades biomecánicas de la fibrilla
XIII	$[\alpha1(XIII)]_3$	Colágeno transmembrana no habitual detectado en hueso, cartílago, intestino, piel, placenta y músculo estriado	Asociado con la lámina basal junto con el colágeno tipo VII

(continúa)

CUADRO 6.2	Tipos de colágeno. Composición, ubicación y función (Cont.)		
Tipo	**Composición**	**Ubicación**	**Funciones**
XIV	$[\alpha1(XIV)]_3$	Aislado de la placenta; también detectado en la médula ósea	Está en la superficie de las fibrillas colágenas tipo I junto con los colágenos tipo V y tipo XII para modular las propiedades biomecánicas de la fibrilla; tiene la propiedad de mediar una adherencia célula-célula firme
XV	$[\alpha1(XV)]_3$	Presente en los tejidos derivados del mesénquima; expresado en músculo cardíaco y esquelético	Participa en la adhesión de la lámina basal al tejido conjuntivo subyacente
XVI	$[\alpha1(XVI)]_3$	Distribución amplia en los tejidos; asociación con fibroblastos y células musculares lisas arteriales; no se asocia con las fibrillas de colágeno tipo I	Contribuye a la integridad estructural del tejido conjuntivo
XVII	$[\alpha1(XVII)]_3$	Otro colágeno transmembrana no habitual hallado en la membrana plasmática de las células epiteliales	Interacciona con las integrinas para estabilizar la estructura del hemidesmosoma
XVIII	$[\alpha1(XVIII)]_3$	Hallado en membranas basales epiteliales y vasculares	Representa un proteoglucano de heparán sulfato de la membrana basal que se cree que inhibe la proliferación celular endotelial y la angiogénesis
XIX	$[\alpha1(XIX)]_3$	Descubierto a partir de la secuencia del cDNA del rabdomiosarcoma; presente en fibroblastos e hígado	La pronunciada interacción con los vasos y la estroma indica una participación en la angiogénesis
XX	$[\alpha1(XX)]_3$	Descubierto a partir del tejido embrionario de pollo; también presente en el epitelio de la córnea, en el cartílago esternal y en los tendones	Se une a la superficie de otras fibrillas colágenas
XXI	$[\alpha1(XXI)]_3$	Hallado en las encías, músculos cardíaco y esquelético, y en otros tejidos con fibrillas de colágeno tipo I	Cumple algún papel en el mantenimiento de la arquitectura tridimensional de los tejidos conjuntivos densos
XXII	$[\alpha1(XXII)]_3$	Hallado en las uniones musculotendinosas, músculos esquelético y cardíaco, en la región donde lindan el cartílago articular y el líquido sinovial y en el límite entre los folículos pilosos y la dermis	Pertenece a la familia FACIT; se expresa en las transiciones entre tejidos; en la piel, ejerce influencia sobre las interacciones epitelio-mesenquimáticas durante la morfogénesis y en el ciclo de los folículos pilosos
XXIII	$[\alpha3(XXIII)]_3$	Descubierto en células de tumores metastásicos; también se expresa en corazón, retina y en células metastásicas del cáncer de la próstata	Colágeno transmembrana; interacciona con proteínas y otras sustancias de la matriz extracelular (colágenos tipo XXIII y tipo XV, fibronectina, heparina); su expresión aumenta en pacientes con metástasis de cáncer de la próstata
XXIV	$[\alpha1(XXIV)]_3$	Se detectó su coexpresión con colágeno tipo I en el hueso en desarrollo y en el ojo	Colágeno de tipo fibrilar; considerado una molécula antigua que regula la fibrilogénesis del colágeno tipo I en el hueso y en los ojos durante el desarrollo fetal
XXV	$[\alpha1(XXV)]_3$	Colágeno transmembrana específico del encéfalo; descubierto en placas amiloides de los cerebros de pacientes con enfermedad de Alzheimer; se expresa en exceso en las neuronas	Se une al péptido β-amiloide fibrilizado de las placas de amiloide en la enfermedad de Alzheimer

[a] Cada molécula de colágeno está compuesta por tres cadenas polipeptídicas α entrelazadas en una configuración helicoidal. Los números romanos entre paréntesis en la segunda columna desde la izquierda ("Composición") indican que las cadenas α poseen una estructura distintiva que difiere de aquella de las cadenas con números diferentes. Así, por ejemplo, el colágeno tipo I tiene dos cadenas α1 idénticas y una cadena α2; el colágeno tipo II tiene tres cadenas α1 idénticas.

■ Colágeno fibrilar ■ FACIT ■ Colágeno formador de membranas basales ■ Colágeno formador de redes hexagonales □ Colágenos transmembrana ■ Multiplexinas



Acontecimientos intracelulares

1. Formación del mRNA en el núcleo.
2. Iniciación de la síntesis de procadenas con secuencias de señal por los ribosomas
3. Síntesis de procadenas en el RER.
4. Hidroxilación de residuos de prolina y lisina (se necesita vitamina C) y escisión de la secuencia de señal de la procadena α.
5. Glucosilación de residuos hidroxilisilo específicos en el RER.
6. Formación de moléculas de procolágeno (hélices triples) desde el extremo C-terminal hacia el extremo N-terminal, a la manera de una cremallera.
7. Estabilización de la hélice triple por la formación de enlaces de hidrógeno y puentes de disulfuro intracatenarios e intercatenarios y la participación de proteínas tutoras (p. ej., la carabina hsp-47).
8. Transporte de las moléculas de procolágeno hacia el aparato de Golgi.
9. Envasado de las moléculas de procolágeno en vesículas de secreción por el aparato de Golgi.
10. Movimiento de las vesículas hacia la membrana plasmática por la acción de motores moleculares proteicos asociados con los microtúbulos.

Acontecimientos extracelulares

11. Exocitosis de las moléculas de procolágeno.
12. Escisión del dominio C-terminal globular trimérico y del dominio N-terminal helicoidal trimérico del procolágeno por las proteinasas N-terminal y C-terminal del procolágeno.
13. Polimerización (autoensamblaje) de las moléculas de colágeno para formar las fibrillas colágenas (en las bahías del fibroblasto) con el establecimiento de enlaces cruzados covalentes.
14. Incorporación de otros colágenos (p. ej., tipo V, FACIT, etc.) en las fibrillas colágenas.

FIGURA 6.8 • Biosíntesis del colágeno. Representación esquemática de los fenómenos biosintéticos y de los orgánulos que participan en la síntesis del colágeno. Los números en negrita corresponden a los acontecimientos de la biosíntesis del colágeno que aparecen numerados en la lista de abajo de la figura.

colágeno, seguida por el armado de las moléculas en fibrillas en la MEC bajo la dirección de la célula (Fig. 6.8).

La biosíntesis de la molécula de colágeno comprende varios acontecimientos intracelulares.

Los pasos de la biosíntesis de casi todos los colágenos fibrilares son semejantes, pero los de la del **colágeno tipo I** son los que se han estudiado con más detalle. En general, el mecanismo de síntesis de las fibras colágenas es similar a otros mecanismos de secreción constitutiva utilizados por la célula. Las características singulares de la **biosíntesis del colágeno** están expresadas en las etapas múltiples de procesamiento postraduccional que son necesarias con el fin de preparar la molécula para su proceso de armado extracelular. En consecuencia, se comprueba lo siguiente:

- El retículo endoplasmático rugoso (RER) sintetiza las cadenas α del colágeno en la forma de precursores largos con propéptidos globulares grandes en los extremos aminoterminal y carboxiloterminal: las llamadas **procadenas α (moléculas de preprocolágeno)**. Los polipéptidos neosintetizados pasan simultáneamente a las cisternas del RER, en donde comienza el procesamiento intracelular.
- Dentro de las cisternas del RER ocurren varias modificaciones postraduccionales de las moléculas de preprocolágeno, a saber:
  1. Escisión de la secuencia de señal aminoterminal.
  2. Hidroxilación de residuos de prolina y lisina mientras los polipéptidos todavía están en la conformación no helicoidal. **El ácido ascórbico (vitamina C) es un cofactor necesario para la adición de grupos hidroxilo a los residuos de prolina y lisina en las procadenas a por las enzimas prolilhidroxilasa y lisilhidroxilasa; sin la hidroxilación postraduccional de la prolina y de la lisina, no pueden formarse los enlaces de hidrógeno indispensables para alcanzar la estructura definitiva de la molécula de colágeno. Esto explica por qué las heridas no curan y la osificación está alterada en el escorbuto (deficiencia de vitamina C).**
  3. Adición de grupos sacáridos *O*-ligados a algunos residuos de hidroxilisina (glucosilación) y sacáridos *N*-ligados a las dos posiciones terminales.
  4. Formación de la estructura globular en el extremo carboxiterminal, la cual está estabilizada por enlaces disulfuro. La formación de esta estructura asegura la alineación correcta de las tres cadenas α durante el armado de la hélice triple.
  5. Formación (con inicio en el extremo carboxiterminal) de una hélice triple por tres cadenas α, excepto en los extremos terminales, donde las cadenas polipeptídicas permanecen sin enrollarse.
  6. Formación de enlaces de hidrógeno y disulfuro intracatenarios e intercatenarios que ejercen influencia sobre la forma de la molécula.
  7. Estabilización de la molécula helicoidal triple por medio de la unión de la proteína tutora o carabina hsp47, la cual también impide la aglomeración prematura de los trímeros dentro de la célula. La molécula resultante es el **procolágeno**.
- Las moléculas de procolágeno plegadas pasan al aparato de Golgi y comienzan a asociarse en conjuntos pequeños. Esto se logra por las asociaciones laterales entre los extremos no enrollados de las moléculas. Moléculas de procolágeno libres y acumuladas en aglomeraciones pequeñas se envasan en vesículas de secreción y se transportan hacia la superficie celular.

La formación de fibrillas de colágeno (fibrilogénesis) comprende acontecimientos extracelulares.

- Conforme es secretado por la célula, el procolágeno es convertido en una **molécula de colágeno maduro** por la procolágeno peptidasa asociada con la membrana celular, que escinde los extremos no helicoidales de la molécula (Fig. 6.9).
- Las moléculas de colágeno aglomeradas entonces se alinean para formar las **fibrillas colágenas** definitivas, en un proceso conocido como **fibrilogénesis**. La célula controla la disposición ordenada de las fibrillas neoformadas al dirigir las vesículas de secreción hacia un sitio focalizado de la superficie celular para que ocurra la exocitosis. Al mismo tiempo, la célula forma en su

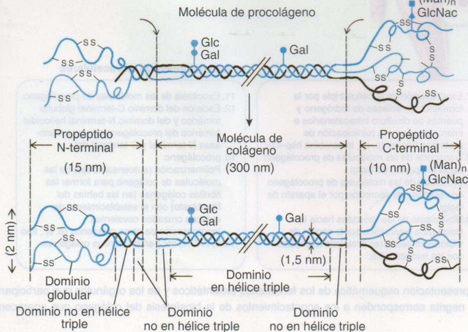


FIGURA 6.9 • Escisión de la molécula de procolágeno. Esquema de una molécula de procolágeno con sus extremos N-terminal y C-terminal. Las flechas curvas pequeñas de la parte superior de la ilustración señalan el sitio donde los extremos terminales son separados de la molécula de procolágeno para formar la molécula de colágeno (tropocolágeno). En el extremo C-terminal de la molécula, la subunidad de sacárido es GlcNac (N-acetilglucosamina) unida a manosa $(Man)_n$. (De Prokop D. J., Kivirikko K. I., Tuderman L., Guzmán N. A. *The biosynthesis of collagen and its disorders* (primera de dos partes). *N Engl J Med* 1979;301:13-23. Copyright © 1979 Massachusetts Medical Society. Todos los derechos reservados. Adaptado con autorización.)

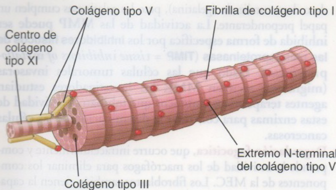


FIGURA 6.10 • Fibrilla de colágeno tipo I. La fibrilla de colágeno tipo I contiene pequeñas cantidades de otros tipos de colágeno, como los tipos II, III, V y XI. Obsérvese que el centro de la fibrilla tiene colágenos tipo V y tipo XI, que contribuyen a iniciar el armado de la fibrilla de colágeno tipo I.

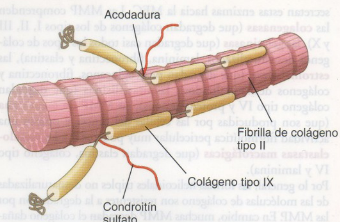


FIGURA 6.11 • Fibrilla de colágeno tipo II. El diagrama ilustra la interacción de las fibrillas de colágeno tipo II con las moléculas de colágeno tipo IX en la matriz cartilaginosa. El colágeno tipo IX provee el vínculo entre las fibrillas colágenas y las moléculas de glucosaminoglucanos (GAG), lo que estabiliza la red de fibras del cartílago.

superficie recesos o **bahías** para permitir que las moléculas se concentren en donde ocurrirá el armado (véase la Fig. 6.8). En estos recesos de la superficie celular, las moléculas de colágeno se alinean en hileras y se autoensamblan de modo longitudinal cabeza con cola. También se aglomeran lateralmente, escalonadas en un cuarto de molécula (véase la Fig. 6.7). Luego, las moléculas de colágeno establecen enlaces cruzados entre sí por medio de uniones covalentes que se forman entre los grupos aldehído de la lisina y de la hidroxilisina. La biogénesis del colágeno resulta en la formación de polímeros muy bien organizados que reciben el nombre de **fibrillas**.

Las fibrillas colágenas con frecuencia están formadas por más de un tipo de colágeno.

En general, tipos diferentes de colágenos fibrilares suelen armarse en fibrillas compuestas por más de un tipo de molécula de colágeno. Por ejemplo, las **fibrillas de colágeno tipo I** con frecuencia contienen cantidades pequeñas de los tipos II, III, V y XI. Estudios nuevos indican que el armado de las fibrillas de colágeno tipo I está precedido por la formación de un centro fibrilar que contiene moléculas de los tipos V y XI. A continuación, sobre la superficie del centro fibrilar, se depositan y se polimerizan moléculas de colágeno tipo I (Fig. 6.10). Además, en estas fibrillas de colágeno tipo I, se incorporan cantidades pequeñas de moléculas de colágenos de los tipos II y III. Los colágenos tipo V y tipo XI son reguladores importantes de la fibrilogénesis. Controlan el espesor de las fibrillas de colágeno tipo I mediante la limitación del depósito de moléculas de colágeno después de que la fibrilla ha alcanzado el diámetro deseado.

Las fibras colágenas maduras por completo suelen asociarse con la familia FACIT de moléculas de colágeno que están en su superficie. Por ejemplo, las fibrillas de colágeno tipo I están asociadas con los colágenos de los tipos XII y XIV. Estos colágenos contribuyen a la organización tridimensional de las fibras dentro de la MEC. Las fibrillas de colágeno tipo II, que son abundantes en el cartílago, suelen tener un diámetro menor que el de las fibrillas de colágeno tipo I. Sin embargo, estas fibrillas también están asociadas con colágeno tipo IX (otro miembro del subgrupo FACIT). El colágeno tipo IX está en la superficie de la fibrilla de colágeno tipo II, y la fija a los proteoglucanos y a otros componentes de la MEC del tejido cartilaginoso (Fig. 6.11).

Varios tipos de células del tejido conjuntivo y del tejido epitelial sintetizan moléculas de colágeno.

Las moléculas de colágeno son sintetizadas en su mayoría por las células del tejido conjuntivo. Estas células comprenden los equivalentes de los fibroblastos en tejidos diversos (p. ej., condrocitos en el cartílago, osteoblastos en el hueso y pericitos en los vasos sanguíneos). Además, las moléculas de colágeno de la membrana basal (véase la p. 139) son producidas por las células epiteliales. La síntesis del colágeno está regulada por interacciones complejas entre los factores de crecimiento, las hormonas y las citocinas. Por ejemplo, el factor de crecimiento transformante β (TGF-β) y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) estimulan la síntesis del colágeno por los fibroblastos, mientras que las hormonas esteroides (glucocorticoides) la inhiben.

Mecanismos proteolíticos o fagocíticos degradan las fibras colágenas.

Todas las proteínas del cuerpo se degradan y se resintetizan continuamente. Estos procesos permiten que los tejidos proliferen y sufran remodelado. La fragmentación inicial de las moléculas de colágeno insolubles ocurre mediante el desgaste mecánico, la acción de los radicales libres o por la escisión proteinásica. La degradación adicional está a cargo de enzimas específicas llamadas **proteinasas**. Luego, ciertas células fagocitan los fragmentos de colágeno resultantes y los degradan por la acción de sus enzimas lisosómicas. **En muchas enfermedades, se comprueba una degradación excesiva del colágeno (p. ej., en la artritis reumatoidea hay degradación del colágeno del cartílago y en la osteoporosis se degrada el colágeno del hueso).**

Las moléculas de colágeno secretadas se degradan principalmente por dos mecanismos diferentes:

- **Degradación proteolítica**, la cual ocurre fuera de las células mediante la actividad de enzimas llamadas **metaloproteinasas de la matriz (MMP** = *m*atrix *m*etallo*p*roteinases). Varios tipos de células del tejido conjuntivo (fibroblastos, condrocitos, monocitos, neutrófilos y macrófagos), algunas células epiteliales (queratinocitos de la epidermis) y células del cáncer sintetizan y

secretan estas enzimas hacia la MEC. Las MMP comprenden las **colagenasas** (que degradan colágenos de los tipos I, II, III y X), las **gelatinasas** (que degradan casi todos los tipos de colágenos desnaturalizados, laminina, fibronectina y elastina), las **estromalisinas** (que degradan proteoglucanos, fibronectina y colágenos desnaturalizados), las **matrilisinas** (que degradan colágeno tipo IV y proteoglucanos), las **MMP de membrana** (que son producidas por las células del cáncer y poseen una actividad fibrinolítica pericelular muy poderosa) y las **metaloelastasas macrofágicas** (que degradan elastina, colágeno tipo IV y laminina).

Por lo general, las formas helicoidales triples no desnaturalizadas de las moléculas de colágeno son resistentes a la degradación por las MMP. En cambio, muchas MMP degradan el colágeno dañado o desnaturalizado (gelatina), pero las gelatinasas cumplen un papel preponderante. **La actividad de las MMP puede ser inhibida de forma específica por los inhibidores hísticos de las metaloproteinasas (TIMP = t*issue* i*nhibitors of* m*etallo*p*roteinases*). Dado que las células tumorales invasoras (migrantes) secretan MMP, los investigadores estudian agentes terapéuticos sintéticos que inhiban la actividad de estas enzimas para controlar la diseminación de las células cancerosas.**

- **Degradación fagocítica**, que ocurre intracelularmente y comprende la actividad de los macrófagos para eliminar los componentes de la MEC. Los fibroblastos también tienen la capacidad de fagocitar y degradar fibrillas de colágeno dentro de sus lisosomas.

RECUADRO 6.1 Correlación clínica: colagenopatías

La función importante que tienen los colágenos en el organismo queda demostrada por las **colagenopatías** (enfermedades del colágeno), cuya causa es una deficiencia o una anomalía en la producción de colágenos específicos. La mayor parte de las colagenopatías se atribuye a mutaciones en los genes que codifican las cadenas α en los diversos colágenos. Es posible que en el futuro se pueda usar la terapia génica para controlar el depósito de colágeno defectuoso o para revertir el proceso patológico causado por los genes mutados.

En el cuadro que sigue, se ofrece una lista de las colagenopatías humanas más frecuentes.

Colagenopatías humanas más frecuentes

Tipo de colágeno	Enfermedad	Clínica
I	Osteogénesis imperfecta	Fracturas a repetición luego de traumatismos leves, huesos quebradizos, dientes anormales, piel delgada, tendones débiles, escleróticas azules, hipoacusia progresiva
II	Displasia de Kniest; acondrogénesis tipo 2	Estatura baja, movilidad articular restringida, alteraciones oculares que llevan a la ceguera, en las radiografías se ven metáfisis anchas y anomalías articulares
III	Ehlers-Danlos tipo IV	Hipermovilidad de las articulaciones de los dígitos, piel delgada y pálida, equimosis y hematomas graves, morbilidad y mortalidad precoces por la rotura de vasos y de órganos internos
IV	Síndrome de Alport	Hematuria por alteraciones estructurales de la membrana basal glomerular del riñón, hipoacusia progresiva y lesiones oculares
VII	Síndrome de Kindler	Cuadro grave con formación de ampollas y cicatrices en la piel luego de traumatismos leves, producto de la falta de fibrillas de anclaje
IX	Displasia epifisaria múltiple (MED)	Deformaciones esqueléticas producto de displasia y trastornos en la osificación endocondral (MED); enfermedad articular degenerativa prematura
X	Condrodisplasia metafisaria de Schmid	Deformaciones esqueléticas caracterizadas por modificaciones de los cuerpos vertebrales y condrodisplasia de las metáfisis de los huesos largos
XI	Síndrome de Weissenbacher-Zweymuller; síndrome de Stickler tipo II (también incluye mutaciones adicionales del gen del colágeno tipo II)	Clínica semejante a la de las colagenopatías de tipo II además de deformaciones craneofaciales y esqueléticas, miopía grave, desprendimiento de la retina e hipoacusia progresiva
XVII	Epidermólisis ampollar benigna atrófica generalizada (GABEB)***Deficiencia proteica***	Dermatopatía ampollar con separación dermoepidérmica inducida mecánicamente; la epidermólisis ampollar es producto de hemidesmosomas defectuosos, atrofia cutánea, distrofia ungular y alopecía

Fibras reticulares

Las fibras reticulares proveen una armazón de sostén para los constituyentes celulares de diversos tejidos y órganos.

Las **fibras reticulares** y las fibras de colágeno tipo I comparten una característica prominente: ambas están formadas por fibrillas de colágeno. A diferencia de las fibras colágenas, sin embargo, las fibras reticulares están compuestas por **colágeno tipo III**. Las fibrillas individuales que constituyen la fibra reticular exhiben un patrón de bandas transversales con una periodicidad de 68 nm (el mismo que las fibrillas de colágeno tipo I). Las fibrillas tienen un diámetro reducido (alrededor de 20 nm) y lo típico es que no se organicen en haces para formar fibras gruesas.

En los preparados de rutina teñidos con H-E no es posible identificar las fibras reticulares. Pero cuando se ven bajo el microscopio óptico con técnicas de tinción especiales, las fibras reticulares tienen un aspecto filiforme. A causa de que su contenido de grupos sacáridos es relativamente mayor que el de las fibras colágenas, las fibras reticulares se distinguen con facilidad si se utiliza la **técnica de PAS (ácido peryódico-reactivo de Schiff)**. También se detectan con procedimientos especiales de impregnación argéntica, como los métodos de Gomori y de Wilder. Luego del tratamiento con plata, las fibras aparecen negras; por ello se dice que son **argirófilas** (Fig. 6.12). En estos preparados, las fibras colágenas, que son más gruesas, se tiñen de color pardo.

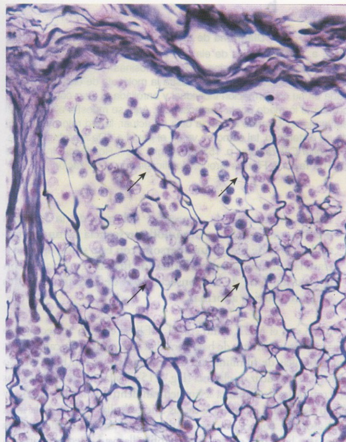


FIGURA 6.12 • Fibras reticulares en el ganglio linfático. Microfotografía de una impregnación argéntica en un ganglio linfático que permite ver la cápsula de tejido conjuntivo en la parte superior y una trabécula que se extiende desde ella en la parte izquierda. Las fibras reticulares (*flechas*) forman una red anastomosada irregular. 650 ×.

Las fibras reticulares se denominan así porque se organizan en redes o mallas.

En el tejido conjuntivo laxo se encuentran redes de **fibras reticulares** en el límite con el tejido epitelial, así como alrededor de los adipocitos, los vasos sanguíneos de pequeño calibre, los nervios y las células musculares. También están en los tejidos embrionarios. La prevalencia de las fibras reticulares es un indicador de madurez del tejido. Son abundantes en las primeras etapas de la curación de las heridas y de la formación del tejido cicatrizal, en donde proveen la fuerza mecánica inicial a la MEC de síntesis reciente. Conforme progresa el desarrollo embrionario o la curación de la herida, las fibras reticulares se reemplazan gradualmente por fibras de colágeno tipo I, que son más fuertes. Las fibras reticulares también funcionan como una estroma de sostén en los tejidos hematopoyético y linfopoyético (pero no en el timo). En estos tejidos el colágeno de la fibra reticular es producido por un tipo celular especial, la **célula reticular**. Esta célula mantiene una relación singular con la fibra; rodea la fibra con su citoplasma para así aislarla de otros componentes del tejido.

En casi todos los otros sitios, las fibras reticulares son producidas por los fibroblastos. Pero como excepción importante de esta regla general, cabe mencionar el endoneuro de los nervios periféricos, donde las células de Schwann secretan las fibras reticulares; al igual que la túnica media de los vasos sanguíneos y la capa muscular del tubo digestivo, donde las fibras reticulares y otras colágenas son secretadas por las células musculares lisas.

Fibras elásticas

Las fibras elásticas permiten que los tejidos respondan al estiramiento y a la distensión.

Las **fibras elásticas** son típicamente más delgadas que las fibras colágenas y se organizan en un patrón ramificado para formar una red tridimensional. Las fibras están entremezcladas con fibras colágenas para limitar la distensibilidad del tejido y para impedir el desgarro por el estiramiento excesivo (Lámina 6, p. 196).

Las fibras elásticas se tiñen con la eosina, pero no lo hacen bien, de modo que no siempre se pueden distinguir de las fibras colágenas en los preparados de rutina coloreados con H-E. Dado que las fibras elásticas se tornan algo refráctiles con algunos fijadores, es posible distinguirlas de las colágenas en los cortes teñidos con H-E cuando exhiben esta característica. Las fibras elásticas también pueden teñirse de forma selectiva con colorantes especiales como la orceína o la resorcina-fucsina, como se muestra en la Figura 6.13.

La propiedad elástica de la molécula de elastina es consecuencia de su esqueleto polipeptídico singular que causa el enrollamiento aleatorio.

Las fibras elásticas son producidas por las mismas células que producen las fibras colágenas y reticulares; en particular, los fibroblastos y las células musculares lisas. Pero a diferencia de las fibras colágenas, las fibras elásticas están formadas por dos componentes estructurales: un **núcleo central de elastina** y una red circundante de **microfibrillas de fibrillina**.

- La **elastina** (72 kDa) es una proteína que, como el colágeno, tiene una abundancia de prolina y glicina. A diferencia del colágeno, la elastina tiene poca hidroxiprolina y carece por completo de hidroxilisina. La distribución aleatoria de las glicinas torna hidrófoba la molécula de elastina y permite el enrollamiento al azar de sus fibras. Esto permite que las fibras elásticas se "desli-

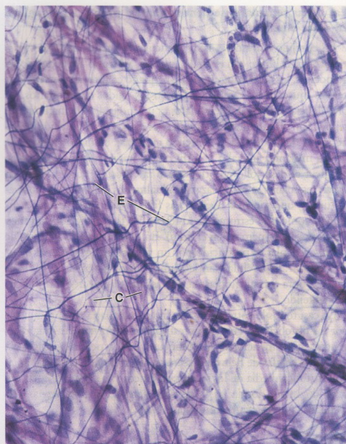


FIGURA 6.13 • **Fibras colágenas y elásticas.** Microfotografía de un montaje entero de mesenterio de rata teñido con resorcina-fucsina. El mesenterio es muy delgado y el microscopio puede enfocarse en todo el espesor del tejido. Las delicadas estructuras filiformes que se ramifican son fibras elásticas (*E*). También son visibles las fibras colágenas (*C*). Estas últimas son mucho más gruesas y, aunque se entrecruzan, no son ramificadas. 200 ×.

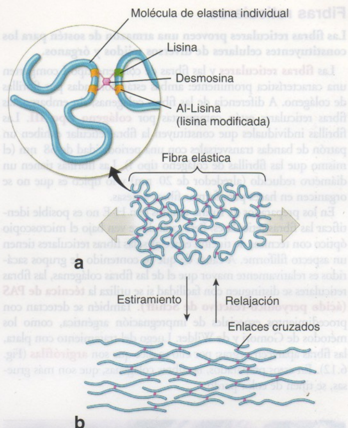


FIGURA 6.14 • **Diagrama de moléculas de elastina y su interacción. a.** Las moléculas de elastina se muestran unidas por enlaces covalentes entre desmosinas e isodesmosinas (en rojo) para formar una red entrelazada. El detalle ilustra la molécula de elastina amplificada en su conformación individual y enrollada al azar con el enlace covalente formado por la desmosina. **b.** Aquí se muestra el efecto del estiramiento. Cuando la fuerza deja de actuar, la red retorna al estado no distendido, tal como se ve en el panel **a**. (De Alberts B. y cols. *Essential Cell Biology*, p. 153. Copyright 1997. Routledge, Inc., parte de The Taylor & Francis Group. Modificado con autorización.)

cen" una sobre otra o que se estiren y luego retornen a su estado original. La elastina también contiene **desmosina** e **isodesmosina**, dos aminoácidos grandes, exclusivos de esta proteína, los cuales se encargan de formar los enlaces covalentes de las moléculas de elastina entre sí. Estos enlaces covalentes vinculan cuatro moléculas de elastina en interconexiones de desmosinas o isodesmosinas (Fig. 6.14). La elastina forma fibras de grosor variable o capas laminares (como en las arterias elásticas). Esta proteína es codificada por uno de los genes más grandes del genoma humano. El gen de la elastina posee 28 kilobases, pero menos del 10% de las kilobases contiene la secuencia que codifica la elastina.

- La **fibrillina-I** (350 kDa) es una glucoproteína que forma microfibrillas finas de 10 a 12 nm de diámetro. Durante las etapas iniciales de la elastogénesis, las microfibrillas de fibrillina-I se utilizan como sustratos para el armado de las fibras elásticas. Las microfibrillas se forman primero; la elastina se deposita luego sobre la superficie de las microfibrillas. Las **microfibrillas de fibrillina**, asociadas con la elastina, desempeñan un papel importante en la organización de la elastina en fibras. **La falta de microfibrillas de fibrillina durante la elastogénesis resulta en la formación de láminas o de membranas de elastina, como aparecen en los vasos sanguíneos. En el síndrome de Marfan, un trastorno autosómico dominante complejo del tejido conjuntivo, la expresión del gen de la fibrillina (FBN1) es anormal. La inmunofluorescencia de una muestra biópsica de piel de una persona con este síndrome mostrará la falta de las microfibrillas de fibrillina asociadas con la elastina. Una de las consecuencias de la enfermedad es el tejido elástico anormal.**

Tanto con el MET como con el MEB, la elastina aparece como una estructura amorfa de baja densidad electrónica. En cambio, las microfibrillas de fibrillina son electrodensas y se ven bien incluso dentro de la matriz de elastina (Fig. 6.15). En las fibras maduras, las microfibrillas de fibrillina se encuentran dentro de la fibra elástica y en su periferia. La presencia de las microfibrillas dentro de la fibra está asociada con el proceso de desarrollo; así, conforme la fibra crece y se hace más gruesa, las microfibrillas van quedando atrapadas dentro de la elastina que se deposita gradualmente. Para algunos autores, las fibras elásticas pertenecen a un sistema fibrilar elástico en el que se incluyen también las fibras de oxitalán (sin elastina y presentes en el periodonto, en el ligamento suspensorio del cristalino, etc.) y las fibras de elaunina (con poca elastina y comunes en la dermis).

• RECUADRO 6.2 Correlación clínica: exposición al sol y alteraciones moleculares en la piel fotoenvejecida

El **envejecimiento cronológico** de la piel es un proceso complejo que se asocia con cambios estructurales y funcionales del epitelio estratificado plano (epidermis), así como del tejido conjuntivo subyacente de la dermis. Cuando estos cambios se intensifican por la exposición prolongada a la radiación solar o ultravioleta (UV), el proceso se denomina **fotoenvejecimiento** o **dermatoheliosis**. La exposición solar crónica envejece la piel con un ritmo acelerado, en especial en las regiones expuestas del cuerpo como la cara, el cuello, el dorso de las manos y la superficie ventral de los antebrazos. Los signos clínicos asociados con el fotoenvejecimiento comprenden despigmentación, efélides, arrugas profundas, aumento de la laxitud y riesgo mayor de adquirir cánceres cutáneos.

Las alteraciones más prominentes en la dermis de la piel fotoenvejecida se asocian con las fibras del tejido conjuntivo. En la piel envejecida normal, se verifica una disminución de la producción de las fibras de colágeno tipo I y tipo III; sin embargo, estos cambios son más pronunciados en las regiones expuestas al sol. La exposición a la luz solar afecta la biogénesis del colágeno porque altera los enlaces cruzados que se forman entre las moléculas de colágeno durante la fibrilogénesis (p. 168). Estas alteraciones resultan en la formación de fibras colágenas con estabilidad anormal y disminución de la resistencia a la degradación enzimática.

La cantidad total de las fibras elásticas también disminuye con la edad; sin embargo, en la piel fotoenvejecida aumenta el número de fibras elásticas anormalmente gruesas y no funcionales. Estudios recientes realizados con **microfibrillas de fibrillina** provenientes de piel fotoenvejecida permiten comprobar que la radiación solar afecta la red de microfibrillas. La exposición solar excesiva determina que las microfibrillas de fibrillina sufran grandes alteraciones. Su cantidad disminuye mucho y se acortan (aspecto truncado), lo que conduce a la formación de fibras elásticas aberrantes no funcionales que, por último, se degeneran para convertirse en masas amorfas y homogéneas con contenido de elastina.

La dermatoheliosis también se caracteriza por la degradación anormal de la matriz del tejido conjuntivo asociada con la acumulación de los componentes matriciales no funcionales. Los fibroblastos y los neutrófilos que están en las regiones cutáneas dañadas por la radiación secretan metaloproteinasas de la matriz (MMP-1 y MMP-9), elastasas y otras proteasas (catepsina G). Estas enzimas son moduladas por inhibidores hísticos de las metaloproteinasas (TIMP), que protegen las proteínas extracelulares de la degradación endógena. En la piel fotoenvejecida, las concentraciones de TIMP están muy reducidas, lo cual contribuye de forma adicional al daño actínico de la piel.

Las mejores estrategias para prevenir el daño causado por la radiación solar y por los rayos UV consisten en el uso de protectores físicos o químicos para impedir la penetración UV en la piel. En el tratamiento contra la piel dañada, también se utilizan otros métodos, los cuales comprenden la reducción de las reacciones inflamatorias cutáneas con medicamentos antiinflamatorios, la inhibición de las actividades de la elastasa y de otras MMP para impedir la degradación de la MEC, y la estimulación de los inhibidores naturales o la aplicación de inhibidores sintéticos de las actividades de las MMP para controlar la destrucción de la MEC del tejido conjuntivo.

El material elástico es un componente extracelular importante en los ligamentos vertebrales, en la laringe y en las arterias elásticas.

En los ligamentos elásticos, el material elástico consiste en fibras gruesas entremezcladas con fibras colágenas. Ejemplos de este material se encuentran en los ligamentos amarillos de la columna vertebral y en el ligamento nucal. En los ligamentos elásticos de los pliegues vocales de la laringe, hay fibras más finas.

En las arterias elásticas, el material elástico está en la forma de láminas fenestradas, laminillas de elastina con aberturas o brechas. Las láminas o membranas se disponen en capas concéntricas entre capas de células musculares lisas. Al igual que las fibras colágenas en la túnica media de las paredes vasculares, el material elástico de las arterias es producido por las células musculares lisas y no por los fibroblastos. A diferencia de lo que ocurre en las fibras elásticas, en las láminas no hay microfibrillas. En las microfotografías electrónicas sólo se ve el componente amorfo de elastina.

La elastina es sintetizada por los fibroblastos y por las células musculares lisas vasculares.

Como ya se mencionó, las fibras elásticas son producidas por los fibroblastos o por las células musculares lisas de las paredes de los vasos. La síntesis de la elastina tiene un paralelismo con la síntesis del colágeno; en efecto, ambos procesos pueden ocurrir simultáneamente en una célula. La modificación y el armado ordenados del procolágeno y la proelastina, así como la síntesis de otros componentes del tejido conjuntivo, son controlados por secuencias de señal que están incorporadas en el comienzo de las cadenas polipeptídicas de cada una de las moléculas.

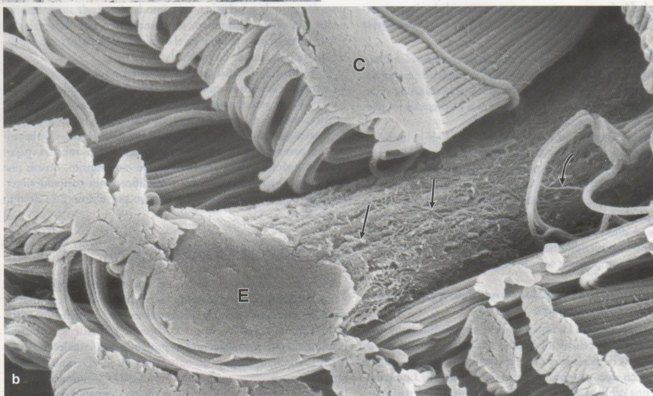
Las secuencias de señal pueden compararse con las etiquetas que las aerolíneas añaden al equipaje despachado o facturado. Así como estas etiquetas aseguran que el equipaje se transfiera correctamente de una aeronave a otra en los aeropuertos, las secuencias peptídicas de señal aseguran que los componentes del procolágeno y de la proelastina permanezcan separados y bien identificados mientras pasan por los orgánulos de la célula. Durante este tránsito, ocurre una serie de fenómenos biosintéticos y modificaciones postraduccionales antes de que los polipéptidos lleguen por último a su destino adecuado.

■ LA MATRIZ EXTRACELULAR

La **matriz extracelular (MEC)** es una red estructural compleja e intrincada que rodea y sustenta las células del tejido conjuntivo. Como se mencionó antes, la matriz extracelular contiene una variedad de fibras, como las **fibras colágenas** y **elásticas**, que están compuestas por tipos diferentes de proteínas estructurales. Además, la MEC contiene varios **proteoglucanos** (p. ej., agrecano, sindecano), **glucoproteínas multiadhesivas** (como la fibronectina y la laminina) y **glucosaminoglucanos** (p. ej., dermatán sulfato, que-



FIGURA 6.15 • **a. Microfotografía electrónica de transmisión de una fibra elástica.** La elastina (*E*) de la fibra tiene un aspecto relativamente amorfo. Las microfibrillas de fibrillina (*flechas*) se encuentran en la periferia y dentro de la sustancia de la fibra. En esta foto también aparece una cierta cantidad de fibrillas colágenas (*C*). 40.000 ×. **b. Microfotografía electrónica de barrido de una fibra elástica.** Esta microfotografía electrónica de barrido del tejido conjuntivo denso no modelado de la dermis muestra la estructura de la fibra elástica (*E*) e ilustra su tamaño relativo en comparación con las fibrillas colágenas (*C*) circundantes. Obsérvense las pequeñas fibrillas de fibrillina (flechas) en la superficie de la fibra elástica. 40.000 ×. (Gentileza de Douglas R. Keene.)



ratán sulfato, hialuronano). Los tres últimos grupos de moléculas constituyen la **sustancia fundamental**. Todas las moléculas que hay en la MEC comparten dominios comunes y la función de esta matriz depende mucho de las interacciones entre estas moléculas. Cada célula del tejido conjuntivo secreta una proporción diferente de moléculas de la MEC que contribuyen a la formación de muchas organizaciones estructurales diferentes; en consecuencia, la MEC posee propiedades mecánicas y bioquímicas características específicas del tejido en el que se encuentra. Por ejemplo, las propiedades de la MEC en el tejido conjuntivo laxo son diferentes de las de esta matriz en el tejido cartilaginoso o las del tejido óseo.

La matriz extracelular no sólo provee sostén mecánico y estructural al tejido, sino que también influye sobre la comunicación extracelular.

La MEC provee al tejido sostén mecánico y estructural, al igual que fuerza tensora. También actúa como una barrera bioquímica y desempeña algún papel en la regulación de las funciones metabólicas de las células que rodea. La MEC fija las células en los tejidos mediante moléculas de adhesión célula-matriz extracelular y provee vías para la migración celular (p. ej., durante la reparación de las heridas). Estudios recientes indican que la MEC ejerce una acción reguladora sobre el desarrollo embrionario y la diferenciación celular. La matriz tiene la capacidad de fijar y retener factores de crecimiento que, a su vez, modulan la proliferación celular. Con la ayuda de moléculas de adhesión celular, la MEC también ejerce un efecto sobre la transmisión de información a través de la membrana plasmática de las células del tejido conjuntivo. Así, la opinión actual acerca de los componentes de la MEC (fibras y moléculas de la sustancia fundamental) es que forman un sistema dinámico e interactivo que informa a las células sobre los cambios bioquímicos y mecánicos en el medio externo circundante.

La sustancia fundamental es la parte de la matriz extracelular que ocupa el espacio que hay entre las células y las fibras; está compuesta por glucosaminoglucanos (GAG), proteoglucanos y glucoproteínas multiadhesivas.

La **sustancia fundamental** es una sustancia viscosa, clara y resbaladiza al tacto. Posee un alto contenido de agua y poca estructura morfológica. Con el microscopio óptico, la sustancia fundamental se ve amorfa en los cortes histológicos preservados por congelación y desecación, o en los cortes obtenidos por congelación y teñidos con colorantes básicos o con la técnica de PAS. En los preparados de rutina teñidos con H&E, la sustancia fundamental siempre se ha perdido porque se extrae durante la fijación y la deshidratación del tejido. El resultado es un fondo vacío donde sólo son visibles las células y las fibras. Por consiguiente, en la mayoría de los preparados histológicos, el aspecto de la sustancia fundamental –o su falta de aspecto– disfraza su importancia funcional. La sustancia fundamental consiste principalmente en tres grupos de moléculas: **proteoglucanos**, macromoléculas muy grandes que poseen una proteína central; **glucosaminoglucanos (GAG)**, que están unidos de forma covalente a los proteoglucanos y **glucoproteínas multiadhesivas**. El tamaño y la estructura de los integrantes de los tres grupos de moléculas varían muchísimo.

Los glucosaminoglucanos son la causa de las propiedades físicas de la sustancia fundamental.

Los **GAG** son los heteropolisacáridos más abundantes de la sustancia fundamental. Estas moléculas son polisacáridos de cadenas largas, los cuales están compuestos por unidades de disacárido que se repiten. Las unidades de disacárido contienen una de dos hexosas modificadas –**N-acetilgalactosamina (GalNac)** o **N-acetilglucosamina (GlcNac)**– y un ácido urónico como el **glucuronato** o el **iduronato**. Las células del tejido conjuntivo sintetizan los GAG (excepto el hialuronano) en la forma de una modificación postraduccional covalente de proteínas llamadas **proteoglucanos**. Por ejemplo, la heparina se forma por escisión enzimática del heparán sulfato; de modo similar, el dermatán sulfato es el producto de una modificación del condroitín sulfato.

Los GAG tienen una **abundancia de cargas negativas** por los grupos sulfato y carboxilo que hay en muchos de los sacáridos y, por ello, son propensos a teñirse con los colorantes básicos. La alta densidad de cargas negativas (polianiones) también atrae agua, con lo que se forma un gel hidratado. La composición gelatinosa de la sustancia fundamental permite la difusión rápida de las moléculas hidrosolubles. Al mismo tiempo, la rigidez de los GAG provee una armazón estructural para las células. Los GAG están principalmente en la sustancia fundamental y en la superficie de las células situadas dentro de la MEC. De acuerdo con las diferencias en los residuos de sacáridos específicos, la índole de sus enlaces químicos y con el grado de sulfatación, se agrupan en una familia de siete GAG distintos.

En el Cuadro 6.3, se presenta una lista de sus nombres con algunas de sus características.

El hialuronano siempre está en la matriz extracelular en la forma de una cadena de hidrato de carbono libre.

El GAG llamado **hialuronano (ácido hialurónico)** merece mención especial porque difiere de los demás GAG en varios aspectos. Es una molécula rígida, muy larga, compuesta por una cadena de hidrato de carbono de miles de sacáridos, en lugar de los varios centenares (o incluso, de menor cantidad) de sacáridos que hay en los otros GAG. Los polímeros del hialuronano son muy grandes (de 100 a 10.000 kDa) y pueden desplazar un volumen grande de agua. Se sintetizan por la acción de enzimas en la superficie celular; por consiguiente, no son modificaciones postraduccionales como todos los otros GAG. El hialuronano también es singular entre los GAG porque no contiene ningún grupo sulfato.

Cada molécula de hialuronano siempre está presente en la forma de una cadena de hidrato de carbono libre; en otras palabras, no está unida de manera covalente a las proteínas y, por ende, no forma proteoglucanos. Sin embargo, por medio de las **proteínas de enlace** especiales, los proteoglucanos se unen indirectamente al hialuronano para formar macromoléculas gigantes llamadas **aglomeraciones de proteoglucanos** (Fig. 6.16). **Estas moléculas son abundantes en la sustancia fundamental del tejido cartilaginoso. La presión de tumefacción, o turgencia que se desarrolla en estas aglomeraciones de proteoglucanos hidrófilas gigantes es la responsable de la capacidad del cartílago de resistir la compresión sin inhibir la flexibilidad, lo que las convierte en amortiguadoras de choque excelentes.**

Otra función importante del hialuronano es la de inmovilizar ciertas moléculas en la ubicación deseada de la MEC. Por ejemplo, la MEC posee sitios de fijación para varios factores de crecimiento, como el TGF-β. La unión de los factores de crecimiento a los proteoglucanos puede causar su aglomeración o su dispersión local, lo que a su vez inhibe o acrecienta el movimiento de las macromoléculas, de los microorganismos o de las células neoplásicas (cancerosas) metastási-

CUADRO 6.3 Glucosaminoglucanos

Nombre	Peso molecular aproximado (kDa)	Composición disacárida	Ubicación	Funciones
Hialuronano	100-10.000	Ácido D-glucurónico + *N*-acetilglucosamina	Líquido sinovial, cuerpo vítreo, matriz extracelular de los tejidos conjuntivos	Los polímeros grandes del hialuronano pueden desplazar un volumen grande de agua; por consiguiente, este polímero es un excelente lubricante y amortiguador de golpes
Condroitín 4-sulfato	25	Ácido D-glucurónico + *N*-acetilgalactosamina 4-sulfato	Cartílago, hueso, válvulas cardíacas	Los condroitín sulfatos y el hialuronano son componentes fundamentales del agrecano que hay en el cartílago articular. El agrecano confiere al cartílago articular propiedades amortiguadoras de golpes
Condroitín 6-sulfato	25	Ácido D-glucurónico + *N*-acetilgalactosamina 6-sulfato		
Dermatán sulfato	35	Ácido L-idurónico + *N*-acetilgalactosamina 4-sulfato	Piel, vasos sanguíneos, válvulas cardíacas	Se ha afirmado que los proteoglucanos de dermatán sulfato desempeñan algún papel en la enfermedad cardiovascular, la oncogénesis (generación de tumores), la infección, la curación de las heridas, la fibrosis y la modulación del comportamiento celular
Queratán sulfato	10	Galactosa o galactosa 6-sulfato + *N*-acetilglucosamina 6-sulfato	Hueso, cartílago, córnea	Los proteoglucanos de queratán sulfato intervienen en el reconocimiento celular de los ligandos proteicos, la guía axónica, la movilidad celular, la transparencia de la córnea y la implantación del embrión
Heparán sulfato	15	Ácido glucurónico o ácido L-idurónico 2-sulfato + *N*-sulfamilglucosamina o *N*-acetilglucosamina	Lámina basal, componente normal de la superficie celular	Facilita las interacciones con el factor de crecimiento fibroblástico (FGF) y su receptor
Heparina	40	Ácido glucurónico o ácido L-idurónico 2-sulfato + *N*-sulfamilglucosamina o *N*-acetilglucosamina 6-sulfato	Sólo en los gránulos de los mastocitos y los basófilos	Funciona como anticoagulante, facilita las interacciones con el factor de crecimiento fibroblástico (FGF) y con su receptor

kDa, kilodaltons.

cas migrantes en el medio extracelular. Además, las moléculas de hialuronano actúan como aislantes eficaces porque otras macromoléculas tienen dificultad para difundirse a través de la red densa de este GAG. Con esta propiedad, el hialuronano y otros polisacáridos regulan la distribución y el transporte de las proteínas plasmáticas dentro del tejido conjuntivo.

Los proteoglucanos están compuestos por GAG unidos de forma covalente a proteínas centrales.

La mayoría de los GAG en el tejido conjuntivo están unidos a proteínas centrales para formar **proteoglucanos**. Los GAG se extienden de modo perpendicular desde el eje central, como las cerdas de un cepillo. La vinculación de los GAG con el centro proteico comprende un trisacárido específico compuesto por dos residuos de galactosa y uno de xilulosa. El trisacárido de enlace está acoplado a través de una unión *O*-glucosídica al centro proteico, que tiene residuos de serina y treonina abundantes, lo cual permite la fijación de GAG múltiples. Los proteoglucanos se destacan por su diversidad (Fig. 6.17). La cantidad de GAG unidos a la proteína central varía desde sólo uno (p. ej., decorina) hasta más de 200 (p. ej., agrecano). Una proteína central puede tener unidos GAG idénticos (como en el caso del fibroglucano o del

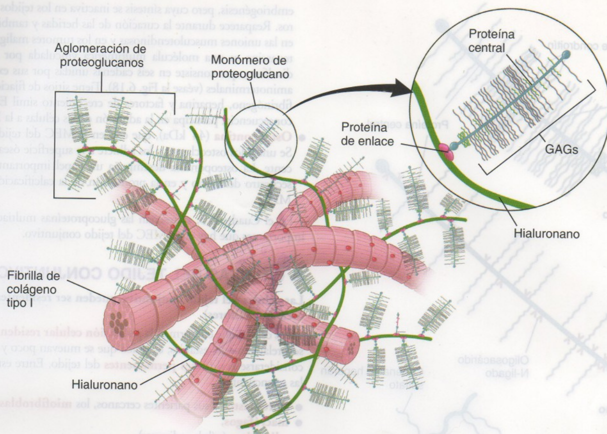


FIGURA 6.16 • **Estructura de los proteoglucanos.** Este dibujo esquemático ilustra, a la derecha, un monómero de proteoglucano y su relación con la molécula de hialuronano como se representa en la sustancia fundamental del tejido cartilaginoso. El monómero de proteoglucano está compuesto de una proteína central a la cual se unen glucosaminoglucanos (GAG) por enlaces covalentes. Los monómeros de proteoglucano consisten en diferentes cantidades de GAG unidas a la proteína central. El extremo de la proteína central del monómero de proteoglucano interacciona con una proteína de enlace, que fija el monómero al hialuronano para formar la aglomeración de proteoglucanos. A la izquierda, las moléculas de hialuronano se hallan en aglomeraciones lineales, cada una con muchos monómeros de proteoglucanos; están entrelazadas con una red de fibrillas colágenas.

versicano) o moléculas de GAG diferentes (como en el caso del agrecano o el sindecano).

Los proteoglucanos están en la sustancia fundamental de todos los tejidos conjuntivos y también se hallan en la forma de moléculas unidas a membranas en la superficie de muchos tipos celulares. Los proteoglucanos transmembrana, como el **sindecano**, vinculan las células con moléculas de la MEC (Fig. 6.17). Por ejemplo, el sindecano se expresa en dos momentos diferentes en la superficie de los linfocitos B. Primero, se expresan durante el desarrollo inicial, cuando los linfocitos están adheridos a la proteína de la matriz de la médula ósea conforme sufren la diferenciación. El cese de la expresión de este proteoglucano coincide con la liberación del linfocito B hacia la sangre. La segunda vez que el linfocito B expresa sindecano es durante su diferenciación en plasmocito dentro del tejido conjuntivo. El sindecano fija el plasmocito a las proteínas de la MEC del tejido conjuntivo.

El **agrecano** es otro proteoglucano extracelular importante. Sus moléculas están unidas de forma covalente a la molécula larga de hialuronano (como las cerdas perpendiculares al eje central de un cepillo para limpiar botellas); esta unión es facilitada por las proteínas de enlace. A cada proteína central de agrecano, están unidas de modo covalente muchas moléculas de condroitín sulfato y queratán sulfato a través de trisacáridos de enlace. En el Cuadro 6.4, se reseñan los proteoglucanos más comunes.

Las glucoproteínas multiadhesivas desempeñan un papel importante en la estabilización de la matriz extracelular y en su vinculación con las superficies celulares.

Las **glucoproteínas multiadhesivas** son un grupo pequeño pero importante de proteínas que están en la MEC. Son moléculas de dominios y funciones múltiples que desempeñan un papel importante en la estabilización de la MEC y en su vinculación con la superficie celular. Poseen sitios de fijación para una gran variedad de moléculas de la matriz, como los colágenos, los proteoglucanos y los GAG; también interaccionan con receptores de la superficie celular, como las integrinas y los receptores de lamininas (Fig. 6.18). Las glucoproteínas multiadhesivas regulan y modulan las funciones de la MEC relacionadas con el movimiento y con la migración de las células, y también estimulan la proliferación y la diferenciación celulares.

Entre las glucoproteínas multiadhesivas mejor caracterizadas, se encuentran las siguientes:

- **Fibronectina** (250 a 280 kDa), la glucoproteína más abundante del tejido conjuntivo. Las fibronectinas son moléculas diméricas compuestas por dos péptidos semejantes unidos por enlaces disulfuro en un extremo carboxiterminal para formar brazos de 50 nm de longitud (véase la Fig. 6.18). Cada molécula contiene varios dominios de fijación que interaccionan con diferentes

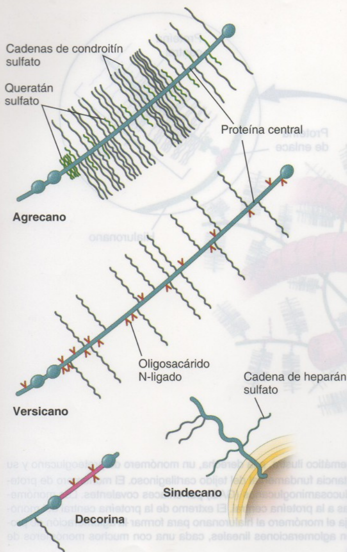


FIGURA 6.17 • Monómeros de proteoglucano frecuentes en la matriz del tejido conjuntivo. Obsérvese la diversidad de las moléculas de proteoglucanos; la cantidad de GAG unidos a la proteína central varía desde uno, en la decorina, hasta más de 200, en el agrecano. Nótese también que el versicano posee moléculas de GAG idénticas (condroitín sulfato) fijadas a una molécula central, mientras que el agrecano contiene una mezcla de condroitín sulfato y queratán sulfato unidos a la proteína central. El sindecano es un proteoglucano transmembrana que fija la membrana plasmática de la célula a la matriz extracelular.

moléculas de la MEC (p. ej., heparán sulfato; colágeno de los tipos I, II y III; fibrina; hialuronano; fibronectina) e integrina, un receptor de la superficie celular. La unión a un receptor de la superficie celular activa la fibronectina, la cual luego se arma en fibrillas. La fibronectina cumple un papel importante en la adhesión de las células a la MEC. Hasta el momento, se han identificado por lo menos 20 moléculas de fibronectina diferentes.

- **Laminina** (140 a 400 kDa), que está en las láminas basales y en las láminas externas. Posee sitios de unión para moléculas de colágeno tipo IV, heparán sulfato, heparina, entactina, laminina y el receptor de laminina en la superficie celular. En el capítulo 5 se describe el proceso de armado de la lámina basal y la función de la laminina en este proceso (véase la p. 138).
- **Tenascina** (280 kDa el monómero), que aparece durante la embriogénesis, pero cuya síntesis se inactiva en los tejidos maduros. Reaparece durante la curación de las heridas y también está en las uniones musculotendinosas y en los tumores malignos. La tenascina es una molécula multimérica vinculada por enlaces disulfuro, que consiste en seis cadenas unidas por sus extremos aminoterminales (véase la Fig. 6.18). Tiene sitios de fijación para fibrinógeno, heparina y factores de crecimiento símil EGF; en consecuencia, participa en la adhesión de las células a la MEC.
- **Osteopontina** (44 kDa), que está en la MEC del tejido óseo. Se une a los osteoclastos y los adhiere a la superficie ósea subyacente. La osteopontina desempeña un papel importante en el secuestro del calcio y en la promoción de la calcificación de la MEC.

En el Cuadro 6.5, se reseñan las glucoproteínas multiadhesivas importantes que hay en la MEC del tejido conjuntivo.

■ CÉLULAS DEL TEJIDO CONJUNTIVO

Las células del tejido conjuntivo pueden ser residentes (fijas) o errantes (libres).

Las células que conforman la **población celular residente** o **fija** son relativamente estables; es típico que se muevan poco y pueden considerarse **residentes permanentes** del tejido. Entre estas células se encuentran:

- **fibroblastos** y sus parientes cercanos, los **miofibroblastos**,
- **macrófagos**,
- **adipocitos** (células adiposas),
- **mastocitos** (células cebadas) y
- **células madre adultas**.

La **población celular transitoria, libre** o **errante** consiste principalmente en células que han emigrado al tejido desde la sangre en respuesta a estímulos específicos.
Estas células son las que siguen:

- **linfocitos**,
- **plasmocitos** (células plasmáticas),
- **neutrófilos**,
- **eosinófilos**,
- **basófilos** y
- **monocitos**.

Fibroblastos y miofibroblastos

El fibroblasto es la célula principal del tejido conjuntivo.

Los **fibroblastos** tienen a su cargo la síntesis de las fibras colágenas, reticulares y elásticas y de los hidratos de carbono complejos de la sustancia fundamental. La investigación indica que un solo fibroblasto es capaz de producir todos los componentes de la MEC.

Los fibroblastos se ubican muy cerca de las fibras colágenas. En los preparados de rutina teñidos con H-E, sin embargo, lo único que se ve suele ser el núcleo, que aparece como una estructura discoide o alargada y a veces contiene un nucléolo evidente. Las finas prolongaciones aplanadas y pálidas que forman la mayor parte del volumen del citoplasma por lo general no se ven, en gran medida porque se confunden con las fibras colágenas. En algunas muestras preparadas de manera especial, es posible distinguir el citoplasma celular de los componentes fibrosos (Fig. 6.19a). Cuando se produce material de la MEC durante el crecimiento activo o en la reparación de las heridas (en los **fibroblastos activados**), el citoplasma del fibroblasto es más extenso y puede exhibir basofilia como con-

CUADRO 6.4 Proteoglucanos

Nombre	Peso molecular (kDa)	Composición molecular	Ubicación	Funciones
Agrecano	250	Molécula lineal; se une al hialuronano a través de una proteína de enlace; contiene 100 a 150 moléculas de queratán sulfato y condroitín sulfato	Cartílago y condrocitos	Tiene a su cargo la hidratación de la matriz extracelular del cartílago
Decorina	38	Proteína pequeña que contiene sólo una cadena de condroitín sulfato o dermatán sulfato	Tejido conjuntivo, fibroblastos, cartílago y hueso	Actúa en la fibrilogénesis colágena porque se une a moléculas de colágeno vecinas y contribuye a orientar las fibras. Regula el espesor de la fibrilla e interacciona con el factor de crecimiento transformante β (TGF-β)
Versicano	260	Asociado con una proteína de enlace; contiene oligosacáridos y 12-15 cadenas de condroitín sulfato unidos a la proteína central	Fibroblastos, piel, músculo liso, encéfalo y células mesangiales del riñón	Posee dominios símil EGF en la proteína central; participa en las interacciones célula-célula y célula matriz extracelular; se une a fibulina-1
Sindecano	33	Familia de, por lo menos, cuatro tipos diferentes de proteoglucanos transmembrana que contienen cantidades variables de moléculas de heparán sulfato y de condroitín sulfato	Epitelios embrionarios, células mesenquimáticas, células de los tejidos linfáticos en desarrollo, linfocitos y plasmocitos	El dominio extracelular fija colágenos, heparina, tenascina y fibronectina; el dominio intracelular se une al citoesqueleto de actina

kDa, kilodaltons.

secuencia del aumento en la cantidad de RER que se asocia con la síntesis proteica (Fig. 6.19b). Al examinarlo con el MET, el citoplasma de los fibroblastos exhibe cisternas del RER y un aparato de Golgi prominente (Fig. 6.20).

El miofibroblasto tiene propiedades tanto de fibroblastos como de células musculares lisas.

El **miofibroblasto** es una célula del tejido conjuntivo alargada y fusiforme que no se identifica con facilidad en los preparados de rutina teñidos con H&E. Se caracteriza por la presencia de fascículos de filamentos de actina con proteínas motoras asociadas, como la miosina no muscular (p. 61). La expresión de la **actina α muscular lisa** (α-SMA; la isoforma de la actina que se encuentra en el músculo liso vascular) en los miofibroblastos es regulada por el TGF-β1. Los fascículos de actina atraviesan el citoplasma celular con origen y terminación en sitios opuestos de la membrana plasmática. El sitio de fijación de los filamentos de actina a la membrana plasmática también actúa como unión adherente célula-matriz extracelular y recibe el nombre de **fibronexo**. Se parece a las adhesiones focales que se encuentran en las células epiteliales (p. 144). Esta organización es el fundamento de un **sistema de mecanotransducción** en el cual la fuerza generada por la contracción de los fascículos de actina intracelulares se transmite a la MEC. Con el MET, los miofibroblastos exhiben las características citológicas típicas de los fibroblastos junto con las características de las células musculares lisas. Además de las cisternas de RER y del Golgi, el miofibroblasto contiene haces de filamentos de actina que están dispuestos longitudinalmente y cuerpos densos similares a los que se ven en las células musculares lisas (Fig. 6.21). Al igual que en la célula muscular lisa, el núcleo con frecuencia tiene un perfil ondulado –un fenómeno asociado con la contracción celular. El miofibroblasto se diferencia de la célula muscular lisa porque carece de una lámina basal que lo rodea (las células musculares lisas están rodeadas por una lámina basal o lámina externa). Además, suele existir como célula aislada, aunque sus prolongaciones pueden entrar en contacto con las prolongaciones de otros miofibroblastos. En esos puntos de unión hay nexos (uniones de hendidura), lo cual indica la presencia de comunicación intercelular.

Macrófagos

Los macrófagos son células fagocíticas derivadas de los monocitos.

Los **macrófagos** del tejido conjuntivo, también conocidos como **histiocitos**, derivan de las células sanguíneas llamadas **monocitos**. Los monocitos migran desde el torrente sanguíneo hacia el tejido conjuntivo, en donde se diferencian en macrófagos.

En la microscopia óptica y con tinciones convencionales, los macrófagos del tejido son difíciles de identificar, salvo que exhiban indicios obvios de **actividad fagocítica**; es decir, de material incorporado visible dentro de su citoplasma. Otra característica que ayuda a identificar los macrófagos es que su núcleo es arriñonado,

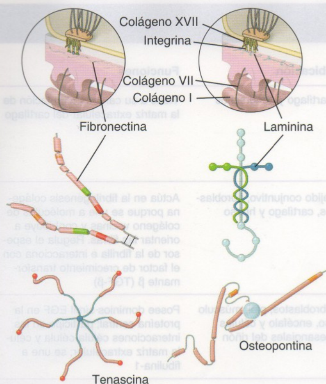


FIGURA 6.18 • **Glucoproteínas multiadhesivas frecuentes.** Estas proteínas están en la matriz extracelular y son importantes para estabilizar la matriz y vincularla con la superficie celular. Son moléculas multifuncionales de formas diferentes y poseen sitios de unión múltiples para una gran variedad de moléculas de la matriz extracelular, como colágenos, proteoglucanos y GAG. Obsérvese que las proteínas multiadhesivas interaccionan con receptores de la membrana celular basal, como las integrinas y los receptores de laminina.

CUADRO 6.5 Glucoproteínas multiadhesivas

Nombre	Peso molecular (kDa)	Composición molecular	Ubicación	Funciones
Fibronectina	250-280	Molécula dimérica formada por dos péptidos semejantes unidos por un enlace disulfuro	Está en la matriz extracelular de muchos tejidos	Tiene a su cargo la adhesión celular y media la migración; posee sitios de fijación para integrinas, colágeno tipo IV, heparina y fibrina
Laminina	140-400	Molécula con forma de cruz compuesta por tres polipéptidos (una cadena α y dos cadenas β)	Está en las láminas basales de todas las células epiteliales y en las láminas externas de las células musculares, de los adipocitos y de las células de Schwann	Fija la superficie celular a la lámina basal; posee sitios de fijación para colágeno tipo IV, heparán sulfato, heparina, entactina, laminina y receptores integrínicos de la superficie celular
Tenascina	1.680	Proteína gigante formada por seis cadenas conectadas por enlaces disulfuro	Mesénquima embrionario, pericondrio, periostio, uniones musculotendinosas, heridas y tumores	Modula las adhesiones celulares a la matriz extracelular; posee sitios de fijación para fibronectina, heparina, factores de crecimiento símil EGF, integrinas y CAM.
Osteopontina	44	Polipéptido glucosilado monocatenario	Hueso	Se une a los osteoclastos; posee sitios de fijación para calcio, hidroxiapatita y receptores integrínicos en la membrana del osteoclasto
Entactina/nidógeno	150	Glucoproteína sulfatada monocatenaria con forma de varilla	Proteína específica de la lámina basal	Vincula la laminina y el colágeno tipo IV; posee sitios de unión para el perlecano y la fibronectina

EGF, factor de crecimiento epidérmico; *CAM*, molécula de adhesión celular; *kDa*, kilodaltons.

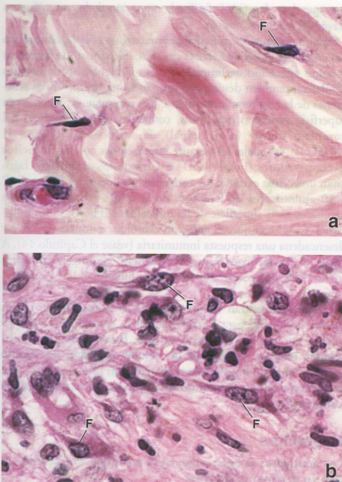


FIGURA 6.19 • **Fibroblastos en el tejido conjuntivo. a.** Microfotografía de una muestra de tejido conjuntivo incluida en parafina y teñida con H-E en la que se ven los núcleos de los fibroblastos (*F*). 600 ×. **b.** Durante el proceso de reparación de una herida, los fibroblastos activados (*F*) exhiben un citoplasma más basófilo, que se distingue con facilidad en la microscopia óptica. 500 ×.



FIGURA 6.20 • **Microfotografía electrónica de fibroblastos.** Aquí se ven las prolongaciones de varios fibroblastos. El núcleo de uno de los fibroblastos aparece en el ángulo superior derecho de la foto. En el citoplasma, hay varias cisternas del retículo endoplasmático rugoso (*rER*) que se hallan distendidas por la gran actividad de síntesis. Cerca del rER se ven las membranas del aparato de Golgi (*G*). Alrededor de las células, hay fibrillas colágenas (*CF*); casi todas se han seccionado en sentido transversal y, por ende, con este aumento, se ven como puntos pequeños. 11.000 ×.

escotado o indentado (Fig. 6.22a). Los lisosomas son abundantes en el citoplasma y pueden ponerse en evidencia con una técnica histoquímica para detectar la actividad de la fosfatasa ácida (tanto en la microscopia óptica como en la electrónica); una reacción positiva es una ayuda adicional para identificar el macrófago. Con el MET, en la superficie del macrófago se ven numerosos pliegues y prolongaciones digitiformes (Fig. 6.22b). Los pliegues de la superficie engloban las sustancias que serán fagocitadas.

El macrófago contiene un aparato de Golgi grande, el retículo endoplasmático rugoso (RER) y el liso (REL), las mitocondrias, las vesículas de secreción y los lisosomas.

Los lisosomas del macrófago, junto con las prolongaciones citoplasmáticas superficiales, son las estructuras más indicativas de la capacidad fagocítica especializada de la célula. El macrófago también puede contener vesículas endocíticas, fagolisosomas y otros indicios de fagocitosis (p. ej., cuerpos residuales). El RER, el REL y el aparato de Golgi sustentan la síntesis de las proteínas que intervienen en las funciones fagocíticas y digestivas, al igual que en las funciones secretoras de la célula. Los productos de secreción abandonan la célula a través de los mecanismos de exocitosis tanto constitutiva como regulada. La secreción regulada puede ser activada por fagocitosis, complejos inmunes, complemento y señales provenientes de los linfocitos (incluida la liberación de **linfocinas** –son moléculas activas desde el punto de vista biológico que ejercen

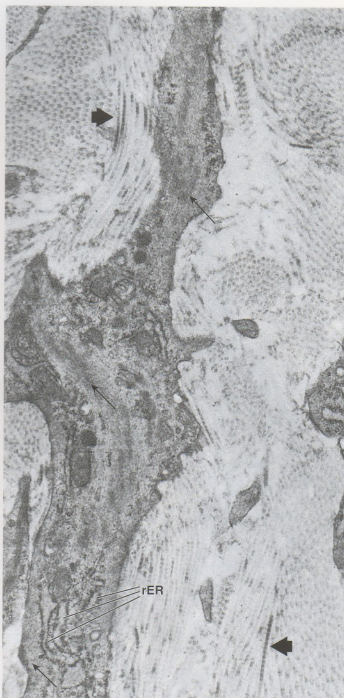


FIGURA 6.21 • **Microfotografía electrónica de un miofibroblasto.** La célula posee algunas características de un fibroblasto, como la cantidad moderada de rER (compárese con la Fig. 6.20). Sin embargo, hay otras regiones que contienen aglomeraciones de filamentos finos y densidades citoplasmáticas (*flechas*), características típicas de las células musculares lisas. Las puntas de flecha señalan fibrillas colágenas de dirección paralela al plano de corte. 11.000 ×.

influencia sobre la actividad de otras células). Entre los productos de secreción liberados por los macrófagos, hay una gran variedad de sustancias relacionadas con la respuesta inmunitaria: la anafilaxia y la inflamación. La liberación de proteasas neutras y GAGasas (enzimas que degradan GAG) facilita la migración de los macrófagos a través del tejido conjuntivo.

Aunque la función principal del macrófago es la fagocitosis, ya sea como actividad de defensa (p. ej., la fagocitosis de bacterias) o como operación de limpieza (p. ej., la fagocitosis de detritos celulares), también desempeña un papel importante en las reacciones de la respuesta inmunitaria. Los macrófagos poseen en su superficie proteínas específicas, conocidas como moléculas del **complejo mayor (o principal) de histocompatibilidad II (MHC II)**, las cuales les permite interaccionar con los **linfocitos T cooperadores (helper) CD4+**. Cuando los macrófagos fagocitan una célula extraña, los antígenos –polipéptidos cortos, de 7 a 10 aminoácidos de longitud, de la célula extraña– aparecen exhibidos en la superficie de las moléculas MHC II. Si un linfocito T $CD4^+$ reconoce el antígeno exhibido, entonces se activa y desencadena una respuesta inmunitaria (véase el Capítulo 14). A causa de que los macrófagos le "presentan" el antígeno a los linfocitos T $CD4^+$ cooperadores, se denominan **células presentadoras de antígenos (APC)**.

Cuando encuentran cuerpos extraños grandes, los macrófagos pueden fusionarse para formar una célula enorme de hasta 100 núcleos que fagocita el material extraño. Estas células multinucleadas reciben el nombre de **células gigantes de cuerpo extraño** (cuando los núcleos se distribuyen bien ordenados en la periferia celular formando un anillo, se llaman **células de Langhans**).

Mastocitos

Los mastocitos se desarrollan en la médula ósea y se diferencian en el tejido conjuntivo.

Los **mastocitos** (labrocitos o células cebadas) son células del tejido conjuntivo grandes y ovoides (20 a 30 μm de diámetro) con un núcleo esferoidal y un citoplasma repleto de gránulos voluminosos muy basófilos. No se identifican con facilidad en los cortes histológicos humanos, salvo que se utilicen fijadores especiales para conservar los gránulos. Después de la fijación con glutaraldehído, los gránulos de los mastocitos pueden teñirse con colorantes básicos, como el azul de toluidina. Dado que contienen heparina, un glucosaminoglucano muy sulfatado, los gránulos se tiñen con el azul de toluidina de forma intensa y metacromática (Fig. 6.23a). El citoplasma contiene pequeñas cantidades de RER, mitocondrias y un aparato de Golgi. En la superficie celular hay abundancia de microvellosidades y de pliegues.

El mastocito está emparentado con el basófilo, una célula de la sangre que tiene gránulos semejantes, pero no es idéntico a él (Cuadro 6.6). Ambos tienen su origen en una **célula hematopoyética pluripotencial (HSC** = h*emopoietic stem cell*) de la médula ósea. Los mastocitos inicialmente circulan en la sangre periférica en la forma de células agranulares de aspecto monocítico. Después de migrar al tejido conjuntivo, estos mastocitos inmaduros se diferencian y producen sus gránulos característicos (Fig. 6.23b). En cambio, los basófilos se diferencian y permanecen dentro del sistema circulatorio. Los mastocitos maduros expresan en su superficie una gran cantidad de receptores de F_c de alta afinidad (FcεRI) a los cuales están unidos anticuerpos de IgE (*i*nmuno*g*lobulina *E*). La unión del antígeno específico a las moléculas de anticuerpo de las IgE expuestas en la superficie de los mastocitos conduce a una aglomeración de los receptores de F_c.

• RECUADRO 6.3 Correlación clínica: función de los miofibroblastos en la reparación de las heridas

Una función importante de los miofibroblastos se cumple durante el proceso de curación de las heridas. Una incisión quirúrgica cutánea limpia comienza el proceso de curación cuando un **coágulo sanguíneo** con fibrina y con células de la sangre llena el espacio estrecho entre los bordes de la incisión. El **proceso inflamatorio**, que empieza no antes de 24 horas después de ocurrida la lesión inicial, contiene el daño en una región pequeña, contribuye a la eliminación de los tejidos lesionados o muertos e inicia el depósito de nuevas proteínas de la MEC. Durante las primeras fases de la inflamación, los neutrófilos y los monocitos infiltran la lesión (la infiltración neutrófila máxima ocurre en el primer día o en los primeros dos días después de ocurrido el daño). Los monocitos se transforman en macrófagos (suelen reemplazar a los neutrófilos en el tercer día después de ocurrida la lesión) (p. 181). Al mismo tiempo, en respuesta a factores de crecimiento locales, los fibroblastos y las células endoteliales vasculares comienzan a proliferar y a migrar dentro de la delicada matriz de fibrina del coágulo sanguíneo y forman **tejido de granulación**, un tipo de tejido especializado característico del proceso de reparación. Por lo general, en el quinto día después de ocurrido el daño, el tejido de granulación completamente desarrollado cubre la brecha de la incisión. Este tejido se halla compuesto sobre todo por una gran cantidad de vasos pequeños, fibroblastos, miofibroblastos y por un número variable de células inflamatorias. Los fibroblastos migrantes ejercen fuerzas de tracción sobre la MEC y la reorganizan a lo largo de las líneas de tensión. Por la acción de los factores de crecimiento –como el TGF-β1– y de las fuerzas mecánicas, los fibroblastos se diferencian en **miofibroblastos**. Este proceso puede detectarse mediante el monitoreo de la síntesis de α-SMA. Este tipo de actina no está en el citoplasma de los fibroblastos (Fig. F6.3.1). Los miofibroblastos generan y mantienen una fuerza contráctil estable (semejante a la de las células musculares lisas) que produce el acortamiento de las fibras del tejido conjuntivo y el cierre de la herida. Al mismo tiempo, los miofibroblastos sintetizan y depositan fibras colágenas y otros componentes de la MEC que son responsables del remodelado hístico. Durante la segunda semana de curación de la herida, la cantidad de células en el tejido en proceso de reparación disminuye; la mayor parte de los miofibroblastos sufre apoptosis y desaparece para dejar una cicatriz conjuntiva con muy pocos elementos celulares. En algunas situaciones patológicas, los miofibroblastos perduran y continúan el proceso de remodelado. Este remodelado continuo determina la formación de una **cicatriz hipertrófica**, lo cual resulta en una contractura excesiva del tejido conjuntivo. En la mayor parte de las enfermedades contracturales del tejido conjuntivo (fibromatosis), hay gran cantidad de miofibroblastos. Por ejemplo, la **fibromatosis palmar (enfermedad de Dupuytren)** se caracteriza por el engrosamiento de la aponeurosis palmar, lo cual conduce a una contractura de flexión progresiva del cuarto y quinto dedo de la mano (Fig. F6.3.2). Si el tejido cicatrizal avanza más allá de los límites de la herida original y no involuciona, recibe el nombre de **queloide**. En los Estados Unidos, su aparición es más frecuente en las personas de raza negra que en otros grupos étnicos.

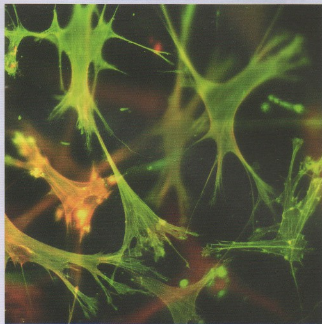


FIGURA F6.3.1 • Fibroblastos y miofibroblastos en cultivo. Esta imagen de inmunofluorescencia muestra fibroblastos 3T3 de tipo salvaje cultivados en una malla de colágeno. Por la estimulación con ciertos factores de crecimiento, como el TGF-β1, algunos fibroblastos se diferencian en miofibroblastos que expresan α-SMA, el marcador de la diferenciación miofibroblástica. Las células se tiñeron con faloidina marcada con fluoresceína para visualizar los filamentos de actina F *(verde)*, mientras que la α-SMA se marcó con anticuerpos primarios anti-α-SMA y se visualizó con anticuerpos secundarios de cabra antirratón conjugados con FITC *(rojo)*. La colocalización de α-SMA y de actina F está indicada por el color *amarillo*. Obsérvese que algunas células han completado su diferenciación, pero otras se encuentran en las etapas iniciales de este proceso. 1.000 ×. (Gentileza del doctor Boris Hinz.)

(continúa)

RECUADRO 6.3 Correlación clínica: función de los miofibroblastos en la reparación de las heridas (Cont.)

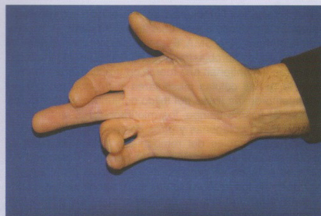


FIGURA F6.3.2 • **Mano de un paciente con enfermedad de Dupuytren.** La enfermedad de Dupuytren es un ejemplo de una enfermedad contractural del tejido conjuntivo de la palma de la mano. Las regiones afectadas con mayor frecuencia, cercanas al pliegue de la mano a la altura de la base de los dedos anular y meñique, forman cordones fibrosos contraídos que se hallan infiltrados por una gran cantidad de miofibroblastos. La mayor parte de los pacientes refieren trastornos al tratar de apoyar la mano afectada sobre una superficie plana. En los casos más graves, los dedos están flexionados de forma permanente e interfieren en las actividades diarias, como el lavado de las manos o la introducción de la mano en un bolsillo. (Gentileza del doctor Richard A. Berger.)



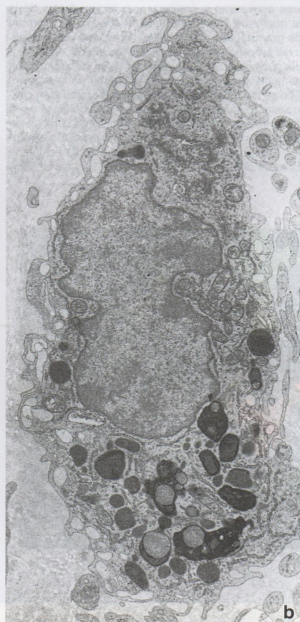


FIGURA 6.22 • **Microfotografías óptica y electrónica de macrófagos. a.** Esta microfotografía óptica muestra varios macrófagos (*M*) en el tejido conjuntivo de una región de curación de una herida. Pueden distinguirse de otras células por su núcleo arriñonado o escotado. Obsérvense varios neutrófilos (*N*) maduros con núcleo segmentado en el tejido conjuntivo que rodea el vaso sanguíneo repleto de eritrocitos y de leucocitos que aparece en el centro de la imagen. 480 ×. **b.** La característica más distintiva del macrófago en la microscopia electrónica es su población de vesículas endocíticas, endosomas tempranos y tardíos, lisosomas y fagolisosomas. En la superficie celular, se ve una cierta cantidad de evaginaciones digitiformes, algunas de las cuales pueden ser cortes de repliegues de la membrana. 10.000 ×.

• RECUADRO 6.4 Consideraciones funcionales: el sistema fagocítico mononuclear

Las células incluidas en el **sistema fagocítico mononuclear (MPS)** derivan de los monocitos y forman una población de **células presentadoras de antígenos (APC)** que participan en el procesamiento de sustancias extrañas al organismo. Estas células son capaces de fagocitar con avidez colorantes vitales como el azul tripán y la tinta china, lo cual las torna visibles y facilita su identificación con el microscopio óptico. De acuerdo con la opinión actual, el origen común de las células del MPS a partir de los monocitos constituye la característica distintiva principal del sistema, y también es el fundamento para su denominación. Además, las células del MPS tienen receptores para el complemento y el fragmento F_c de las inmunoglobulinas. En el cuadro incluido, se ofrece una lista de las diversas células del MPS.

La mayoría de las células del MPS se asientan en tejidos específicos y pueden adoptar una gran variedad de aspectos morfológicos conforme se diferencian. Las funciones principales de las células del MPS son la fagocitosis, la secreción (linfocinas), el procesamiento antigénico y la presentación de antígenos a otras células del sistema inmunitario. Algunas células fagocíticas importantes desde el punto de vista funcional no derivan de los monocitos. Por ejemplo, la microglia está compuesta de células estrelladas pequeñas que se ubican principalmente a lo largo de los capilares del sistema nervioso central y funcionan como células fagocíticas. En general, se cree que provienen del mesectodermo de la cresta neural y no de los monocitos; a pesar de ello, se incluyen en el MPS. De un modo similar, se ha comprobado que los fibroblastos de la vaina subepitelial de la lámina propia del intestino y del endometrio del útero pueden diferenciarse en células con características morfológicas, enzimáticas y funcionales de macrófagos del tejido conjuntivo.

Células del sistema fagocítico mononuclear

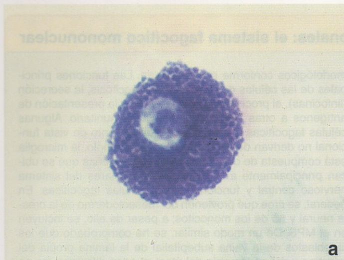
Nombre de la célula	Ubicación
Macrófago (histiocito)	Tejido conjuntivo
Macrófago perisinusoidal (célula de Kupffer)	Hígado
Macrófago alveolar	Pulmones
Célula presentadora de antígenos placentaria fetal (célula de Hofbauer)	Placenta
Macrófago	Bazo, ganglios linfáticos, médula ósea y timo
Macrófago pleural y peritoneal	Cavidades serosas
Osteoclasto	Hueso
Microgliocito (célula de Del Río Hortega)	Sistema nervioso central
Célula de Langerhans	Epidermis
Macrófago derivado de fibroblasto	Lámina propia del intestino, endometrio
Célula dendrítica	Ganglios linfáticos, bazo

Esto desencadena la activación de los mastocitos, la cual resulta en la exocitosis de los gránulos (desgranulación) y en la liberación de su contenido hacia la MEC. Los mastocitos también pueden ser activados por el mecanismo independiente de la IgE durante la activación de las proteínas del complemento.

Se han identificado dos tipos de mastocitos humanos de acuerdo con sus características morfológicas y sus propiedades bioquímicas. La mayoría de los mastocitos en el tejido conjuntivo de la piel –la submucosa intestinal, la mama y los ganglios linfáticos axilares– contiene gránulos citoplasmáticos con una estructura interna reticulada. Estas células contienen triptasa y quimasa en asociación con sus gránulos y se conocen como **mastocitos MC_{TC}**. En cambio, los mastocitos de los pulmones y de la mucosa intestinal poseen gránulos con una estructura interna arrollada. Estas células sólo producen triptasa y reciben el nombre de **mastocitos MC_T**. En la mucosa nasal, se encuentran concentraciones casi equivalentes de cada uno de los tipos.

Los mastocitos son especialmente abundantes en los tejidos conjuntivos de la piel y de las membranas mucosas, pero no se encuentran en el encéfalo y ni en la médula espinal.

Los mastocitos se distribuyen principalmente en el tejido conjuntivo de la piel (**mastocitos MCTM**) en la vecindad de los vasos sanguíneos pequeños, en los folículos pilosos, en las glándulas sebáceas y en las glándulas sudoríparas. También se encuentran en las cápsulas de órganos y en el tejido conjuntivo que rodea los vasos sanguíneos de los órganos internos. Una excepción notable es el sistema nervioso central. Aunque las meninges (cubiertas de tejido conjuntivo que rodean los órganos del sistema nervioso central) contienen mastocitos, el tejido conjuntivo que rodea los vasos



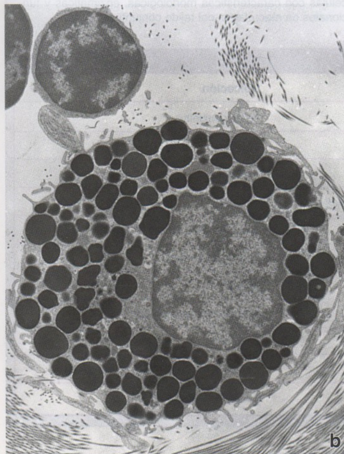


FIGURA 6.23 • **El mastocito. a.** Microfotografía de un mastocito teñido con H-E. Los gránulos se tiñen intensamente y, por su gran cantidad, tienen la tendencia a aparecer como un conjunto macizo en algunos sitios. La región pálida corresponde al núcleo de la célula. 1.250 ×. **b.** Esta microfotografía electrónica muestra el citoplasma de un mastocito que está prácticamente repleto de gránulos. Obsérvese el linfocito pequeño en el ángulo superior izquierdo de la foto. 6.000 ×.

sanguíneos de pequeño calibre que hay dentro del encéfalo y de la médula espinal carece de estas células. La falta de mastocitos protege al encéfalo y a la médula de los efectos destructivos en potencia del edema característico de las reacciones alérgicas. Los mastocitos también son abundantes en el timo y, en menor medida, en otros órganos linfáticos, pero no están presentes en el bazo.

La mayor parte de los productos de secreción (mediadores de la inflamación) de los mastocitos se almacena en gránulos y se libera en el momento de la activación mastocítica.

Los mastocitos contienen gránulos muy basófilos que almacenan sustancias químicas conocidas como **mediadores de la inflamación**. Los mediadores producidos por los mastocitos se clasifican en dos categorías: **mediadores preformados**, que se almacenan en gránulos de secreción y se liberan en la activación celular; y **mediadores neosintetizados** (sobre todo, lípidos y citocinas), que, con frecuencia, no están presentes en las células en reposo, aunque son producidos y secretados por los mastocitos activados.

Los mediadores preformados que hay dentro de los gránulos de los mastocitos son los siguientes:

- **Histamina**. Es una amina biógena que aumenta la permeabilidad de los vasos sanguíneos de pequeño calibre y, por ello, causa edema de los tejidos circundantes y una reacción cutánea delatada por prurito (picazón). **Además, esta sustancia aumenta la producción de moco en el árbol bronquial y desencadena la contracción del músculo liso de las vías aéreas pulmonares. Los agentes antihistamínicos pueden bloquear los efectos de la histamina. Estos inhibidores competitivos tienen una estructura química semejante y se unen a los receptores histamínicos sin desencadenar los efectos de la histamina.**
- **Heparina**. Es un GAG sulfatado que es anticoagulante. Su expresión está limitada esencialmente en los gránulos de los mastocitos y de los basófilos. Cuando se une con la antitrombina III y con el factor plaquetario IV, puede bloquear numerosos factores de la coagulación. **Por sus propiedades anticoagulantes, la heparina es útil en el tratamiento contra la trombosis. También interacciona con el factor de crecimiento fibroblástico (FGF) y con su receptor para inducir la transducción de señales en las células.**
- **Serina proteasas** (triptasa y quimasa). La **triptasa** está concentrada de forma selectiva dentro de los gránulos de secreción de los mastocitos humanos (pero no en los basófilos). Se libera de los mastocitos junto con la histamina y sirve como marcador de la activación mastocítica. La **quimasa** cumple un papel importante en la generación de la angiotensina II en respuesta a la lesión del tejido vascular. La quimasa de los mastocitos también induce la apoptosis de las células musculares lisas vasculares; en particular, en la región de las lesiones ateroescleróticas.
- **Factor quimiotáctico para eosinófilos (ECF)** y **factor quimiotáctico para neutrófilos (NCF)**. Atraen eosinófilos y neutrófilos, respectivamente, hacia el sitio de la inflamación. Las secreciones de los eosinófilos contrarrestan los efectos de la histamina y de los leucotrienos.

Los mediadores neosintetizados son los siguientes:

- **Leucotrieno C (LTC4)**, el cual se libera del mastocito y luego se escinde en la MEC para generar dos leucotrienos activos: **D (LTD4)** y **E (LTE4)**. Pertenecen a una familia de lípidos modificados conjugados con glutatión (LTC_4) o cisteína (LTD_4 y LTE_4). Los leucotrienos son liberados por los mastocitos durante la anafilaxia (para una descripción de la anafilaxia, véase el Recuadro 6.5). **Al igual que la histamina, los leucotrienos desencadenan la contracción prolongada del músculo liso en las vías aéreas pulmonares para que ocurra el broncoespasmo.**

CUADRO 6.6 Comparación entre mastocitos y basófilos

Características	Mastocitos	Basófilos
Origen	Célula madre hematopoyética	Célula madre hematopoyética
Sitio de diferenciación	Tejido conjuntivo	Médula ósea
Mitosis	Sí (a veces)	No
Células circulantes	No	Sí
Longevidad	Semanas a meses	Días
Tamaño	20-30 μm	7-10 μm
Forma del núcleo	Redondeado	Segmentado (en general bilobulado)
Gránulos	Muchos, grandes, metacromáticos	Pocos, pequeños, basófilos
Receptores superficiales de alta afinidad para anticuerpos de la IgE (FcεRI)	Sí	Sí
Marcador de actividad celular	Triptasa	Todavía no descubierto

Esta contracción, sin embargo, no puede revertirse mediante el tratamiento con agentes antihistamínicos.

- **Factor de necrosis tumoral α (TNF-α)**. Es una citocina principal producida por los mastocitos. Aumenta la expresión de las moléculas de adhesión en las células endoteliales y tiene efectos antitumorales.
- Varias **interleucinas (IL-4, IL-3, IL-5, IL-6 IL-8** e **IL-16)**, **factores de crecimiento (GM-CSF)** y **prostaglandina D2 (PGD2)**. También se liberan durante la activación de los mastocitos. Estos mediadores no se almacenan en gránulos, sino que la célula los sintetiza y los libera de inmediato hacia la MEC.

Los mediadores liberados durante la activación de los mastocitos, como resultado de interacciones con los alérgenos, son responsables de la gran variedad de signos y síntomas característicos de las reacciones alérgicas.

Basófilos

Los basófilos, que se desarrollan y se diferencian en la médula ósea, comparten muchas características con los mastocitos.

Los **basófilos** son granulocitos que circulan en el torrente sanguíneo y constituyen menos del 1% de los leucocitos (glóbulos blancos) de la sangre periférica. Desde el punto de vista del desarrollo, su linaje está separado del de los mastocitos, a pesar de compartir una célula precursora común en la médula ósea. Los basófilos se desarrollan y maduran en la médula ósea y se liberan en la circulación en la forma de células maduras. También comparten muchas otras características con los mastocitos, como los gránulos de secreción basófilos, la capacidad de secretar mediadores semejantes y una abundancia de receptores de alta afinidad para el fragmento F_c de los anticuerpos de IgE en su membrana celular. Participan en las reacciones alérgicas (véase el Recuadro 6.5) y, junto con los mastocitos, liberan histamina, heparina, heparán sulfato, ECF, NCF y otros mediadores de la inflamación. A diferencia de los mastocitos, los basófilos no producen prostaglandina D_2 (PGD_2) ni interleucina 5 (IL-5). Los basófilos y sus características se comentan con más detalle en el Capítulo 10.

Adipocitos

El adipocito es una célula del tejido conjuntivo especializada para almacenar lípidos neutros y para producir varias hormonas.

Los **adipocitos** o células adiposas se diferencian a partir de las células madre mesenquimáticas y acumulan lípidos en su citoplasma de manera gradual. Se encuentran en todo el tejido conjuntivo laxo en la forma de células aisladas o en grupos celulares. Cuando se acumulan en gran cantidad, forman lo que se conoce como **tejido adiposo**. Los adipocitos también intervienen en la síntesis de una gran variedad de hormonas, de los mediadores de la inflamación y de los factores de crecimiento. Este tejido conjuntivo especializado se comenta en el Capítulo 9.

Células madre adultas y pericitos

En varios tejidos y órganos, hay nichos de células madre adultas.

En los adultos, muchos tejidos contienen reservorios de células madre llamadas **células madre adultas**. En comparación con las células madre embrionarias, las células madre adultas no pueden diferenciarse en linajes múltiples. Por lo general, son capaces de diferenciarse sólo en células de un linaje específico. Las células madre adultas se encuentran en muchos tejidos y órganos, y residen en sitios específicos que reciben el nombre de **nichos**. Los nichos de células madre que están en los tejidos y en los órganos (con exclusión de la médula ósea) se conocen como **células madre histicas**. Se han identificado en el tubo digestivo, por ejemplo, en el estómago (en el istmo de las glándulas gástricas), en los intestinos

• RECUADRO 6.5 Correlación clínica: la función de los mastocitos y de los basófilos en las reacciones alérgicas

Cuando una persona se expone a un antígeno específico (alérgeno) que reacciona con los anticuerpos de la IgE unidos a la superficie de los mastocitos o de los basófilos por medio de sus receptores (FcεRI) de alta afinidad, se inicia la activación de estas células. Este tipo de activación dependiente de la IgE desencadena una cascada de acontecimientos cuyo resultado son las **reacciones alérgicas**. Estas reacciones pueden ocurrir en la forma de reacciones de hipersensibilidad inmediata (por lo general, segundos o minutos después de la exposición al alérgeno), reacciones de fase tardía o de inflamaciones alérgicas crónicas.

La **reacción de hipersensibilidad inmediata** comprende la liberación mediada por la IgE de histamina y de otros mediadores desde los mastocitos, y también desde los basófilos. El cuadro clínico causado por los mediadores mencionados varía según el sistema orgánico afectado.

La liberación de mediadores en las capas superficiales de la piel puede manifestarse en la forma de eritema (enrojecimiento), tumefacción y prurito (picazón), o sensación de dolor. Los signos y los síntomas del sistema respiratorio incluyen estornudos, rinorrea, aumento de la producción de moco, tos, broncoespasmo (constricción de los bronquios) y edema pulmonar. Las personas con este cuadro clínico a menudo refieren una sensación de opresión torácica, falta de aire (disnea) y silbido respiratorio (sibilancias). El tubo digestivo también puede afectarse y, en ese caso, aparecen náuseas, vómitos, diarrea y cólicos abdominales.

En las personas muy sensibles el antígeno inyectado por un insecto puede desencadenar una liberación masiva de los gránulos de los mastocitos y de los basófilos que afecte más de un sistema. Esta situación se conoce como **anafilaxia**. La dilatación y el aumento de la permeabilidad de los vasos sanguíneos sistémicos pueden causar **choque anafiláctico**. Esta reacción –con frecuencia explosiva y que pone en peligro la vida– se caracteriza por hipotensión (disminución de la tensión arterial) importante, reducción del volumen de la sangre circulante (vasos permeables) y contracción de las células musculares lisas en el árbol bronquial. La persona afectada tiene dificultad para respirar y puede adquirir un exantema (erupción cutánea), así como padecer náuseas y vómitos. La clínica del choque anafiláctico suele aparecer entre 1 y 3 minutos después de iniciada la exposición al alérgeno y es indispensable el tratamiento inmediato con vasoconstrictores como la adrenalina. La demostración de la activación de los basófilos en las reacciones anafilácticas sistémicas todavía es problemática porque aún no se ha desarrollado un ensayo para la detección de un marcador celular específico liberado por los basófilos (y no por otras células, como los mastocitos).

Una vez que se han resuelto los signos y los síntomas de la reacción de hipersensibilidad inmediata, una persona puede desarrollar **reacciones alérgicas de fase tardía** entre 6 a 24 horas más tarde. La signosintomatología de estas reacciones puede comprender eritema y tumefacción persistente de la piel, hipersecreción nasal, estornudos y tos, en general, acompañados de un recuento elevado de los leucocitos de la sangre (leucocitosis). Estos signos y síntomas suelen durar unas pocas horas y luego desaparecen un día o dos después de la exposición inicial al alérgeno. En el sistema respiratorio, se cree que la reacción de fase tardía es la causa del desarrollo del asma pertinaz.

Si la exposición a un alérgeno es persistente (p. ej., el dueño de un perro que es alérgico a los perros), el resultado puede ser una **inflamación alérgica crónica**. En estas personas, los tejidos acumulan diversas células de la inmunidad, como eosinófilos y linfocitos T, que causan más lesión hística y prolongan la inflamación. Esto puede conducir a alteraciones estructurales y funcionales permanentes en el tejido afectado.

delgado y grueso (en la base de las glándulas intestinales) y en muchas otras regiones. La médula ósea constituye un reservorio singular de células madre. Además de contener **células madre hematopoyéticas** (**HSC**; véase el Capítulo 10), la médula ósea también posee, por lo menos, otras dos poblaciones de células madre: una población heterogénea de **células progenitoras adultas multipotentes (MAPC)** –que parece que tienen capacidades de desarrollo amplias– y **células de la estroma medular ósea (BMSC)** –que pueden generar condrocitos, osteoblastos, adipocitos, células musculares y células endoteliales. Las MAPC son equivalentes adultas de las células madre embrionarias. Los nichos de células madre adultas que reciben el nombre de **células madre mesenquimáticas** se encuentran en el tejido conjuntivo laxo del adulto. Estas células dan origen a células diferenciadas que actúan en la reparación y en la formación de tejido nuevo, como ocurre en la curación de las heridas y en el desarrollo de los vasos sanguíneos nuevos (neovascularización).

Los pericitos vasculares que están alrededor del endotelio de los capilares y de las vénulas son células madre mesenquimáticas.

Los **pericitos** –también llamados **células adventicias** o **células perivasculares**– se encuentran alrededor de los endotelios capilares y venulares (Fig. 6.24). Varias observaciones sustentan la interpretación de que los pericitos vasculares son, en realidad, células madre mesenquimáticas. Estudios experimentales demuestran que, en respuesta a los estímulos externos, los pericitos expresan una cohorte de proteínas semejantes a las de las células madre de la médula ósea. Los pericitos están rodeados por material de lámina basal que es continuo con la lámina basal del endotelio capilar; por consiguiente, en realidad no están en el compartimiento de tejido conjuntivo. Es típico que el pericito esté enroscado, al menos de forma parcial, alrededor del capilar y que su núcleo adopte un aspecto semejante al del núcleo de la célula endotelial –es decir, aplanado pero curvo– para adaptarse a la forma tubular del vaso.

Estudios con el MET han permitido comprobar que los pericitos que rodean las vénulas de calibre menor tienen características citoplasmáticas casi idénticas a las de las células endoteliales del mismo vaso. Los pericitos asociados con vénulas mayores tienen las características de las células musculares lisas de la túnica media de las venas de pequeño calibre. En los cortes fortuitos paralelos al eje longitudinal de las vénulas, las porciones distal y proximal del mismo

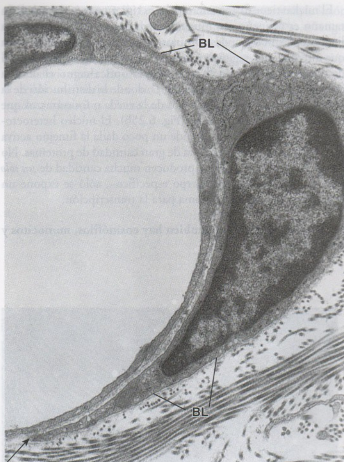


FIGURA 6.24 • **Microfotografía electrónica de un vaso sanguíneo de pequeño calibre.** El núcleo que se ve cortado en el ángulo superior izquierdo pertenece a la célula endotelial que forma la pared del vaso. A la derecha hay otra célula, un pericito, que está en relación estrecha con el endotelio. Obsérvese que la lámina basal (*BL*) que recubre las células endoteliales se divide (*flechas*) para también rodear al pericito. 11.000 ×.

pericito tienen las características de la célula endotelial y de la célula muscular lisa, respectivamente. Estos estudios indican que, durante el desarrollo de vasos nuevos, las células con características de pericitos se diferenciarían en las células musculares lisas de la pared vascular. El papel de los pericitos como **células madre mesenquimáticas** se confirmó experimentalmente en estudios en los cuales los pericitos cultivados provenientes de los capilares retinianos exhibieron la capacidad de diferenciarse en células diversas, como osteoblastos, adipocitos, condrocitos y fibroblastos.

Los fibroblastos y los vasos sanguíneos de las heridas en proceso de curación se originan a partir de las células madre mesenquimáticas que están en la túnica adventicia de las vénulas.

Estudios radioautográficos de curación de heridas en pares de animales parabióticos (con circulación cruzada) han permitido comprobar que las células madre mesenquimáticas de la túnica adventicia de las vénulas y de las venas de pequeño calibre son la fuente primaria de células nuevas durante la curación. Además, los fibroblastos, los pericitos y las células endoteliales en algunas partes del tejido conjuntivo vecino a la herida se dividen y producen células adicionales que forman tejido conjuntivo y vasos sanguíneos nuevos.

Linfocitos, plasmocitos y otras células del sistema inmunitario

Los linfocitos participan principalmente en las respuestas inmunitarias.

Los **linfocitos** del tejido conjuntivo son las más pequeñas de las células libres del tejido conjuntivo (véase la Fig. 6.23b). Poseen un delgado reborde de citoplasma que rodea un núcleo heterocromático de tinción intensa. Con frecuencia, el citoplasma de los linfocitos del tejido conjuntivo no es visible. Es normal que en el tejido conjuntivo de todo el organismo haya una pequeña cantidad de linfocitos. Sin embargo, esta cantidad aumenta drásticamente en los sitios de **inflamación** de los tejidos causada por agentes patógenos. Los linfocitos son muy abundantes en la lámina propia del tubo digestivo y de las vías respiratorias, en donde participan de la inmunovigilancia contra agentes patógenos y sustancias extrañas que se introducen en el organismo al atravesar el revestimiento epitelial de estos sistemas.

Los linfocitos forman una población heterogénea de por lo menos tres tipos celulares funcionales principales: linfocitos T, linfocitos B y linfocitos *NK*.

En el nivel molecular, los **linfocitos** se caracterizan por la expresión de moléculas específicas en su membrana plasmática, llamadas **proteínas de cúmulo de diferenciación (CD)**. Las proteínas CD reconocen ligandos específicos en células diana o blanco. Dado que algunas proteínas CD están sólo en tipos específicos de linfocitos, se consideran "proteínas marcadoras específicas". Sobre la base de estos marcadores específicos, los linfocitos pueden clasificarse en tres tipos funcionales.

- Los **linfocitos T** se caracterizan por sus proteínas marcadoras CD2, CD3, CD5 y CD7 y el **receptor de célula T (TCR)**. Estas células poseen una vida larga y son efectoras en la **inmunidad mediada por células**.
- Los **linfocitos B** se caracterizan por la presencia de las proteínas CD9, CD19 y CD20 y de las inmunoglobulinas unidas IgM e IgD. Estas células reconocen antígenos, tienen una vida de duración variable y son efectoras en la **inmunidad mediada por anticuerpos (inmunidad humoral)**.
- Los **linfocitos *NK*** (n*atural* k*iller*, son destructores naturales) son linfocitos no T y no B que expresan las proteínas CD16, CD56 y CD94, no halladas en los otros linfocitos. Estas células no producen inmunoglobulinas ni expresan TCR en su superficie. En consecuencia, los linfocitos *NK* no son específicos de antígeno. Sin embargo, con una acción similar a la de los linfocitos T, destruyen las células que han sido infectadas por virus como también algunas células neoplásicas por medio de un mecanismo citotóxico.

En respuesta a la presencia de antígenos, los linfocitos se activan y pueden dividirse varias veces para producir clones de sí mismos. Además, los clones de los linfocitos B maduran para convertirse en plasmocitos. En el Capítulo 14, se presenta una descripción de la morfología de los linfocitos T y B y también de su función en las reacciones que se producen durante las respuestas inmunitarias.

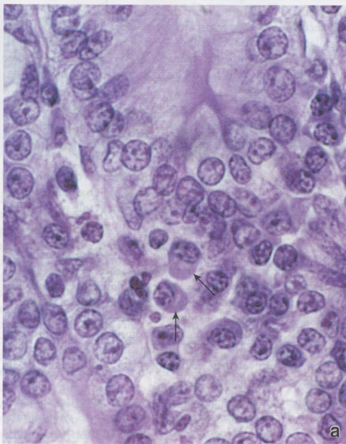
Los plasmocitos son células productoras de anticuerpos derivadas de los linfocitos B.

Los **plasmocitos** o **células plasmáticas** son un componente destacado del tejido conjuntivo laxo en los sitios donde los antígenos tienen la tendencia a introducirse en el organismo; por ejemplo, en el tubo digestivo o en las vías respiratorias. También son un componente normal de las glándulas salivares, de los ganglios linfáticos y del tejido hematopoyético. Una vez que ha derivado de su precursor, el **linfocito B**, el plasmocito sólo tiene una capacidad migratoria limitada y una vida media bastante corta: de entre 10 a 30 días.

El plasmocito es una célula ovoide, de tamaño relativamente grande (20 μm) y con bastante cantidad de citoplasma. El citoplasma exhibe una basofilia intensa debido al abundante RER (Fig. 6.25a). El aparato de Golgi suele ser prominente, dado su gran tamaño y la falta de tinción. En los preparados para la microscopia óptica aparece como una región clara yuxtanuclear que contrasta con la basofilia citoplasmática general.

El núcleo tiene forma esferoidal y es típicamente excéntrico. Su tamaño es pequeño, no mucho mayor que el del núcleo de un linfocito. Exhibe grandes cúmulos de heterocromatina periférica que alternan con regiones claras de eucromatina. Es tradicional describir su aspecto en la microscopia óptica como el de una "rueda de carreta" o "esfera de reloj", donde la distribución de la heterocromatina semeja los rayos de la rueda o los números que marcan las horas en un reloj (Fig. 6.25b). El núcleo heterocromático del plasmocito sorprende un poco dada la función activa de la célula como sintetizadora de gran cantidad de proteínas. No obstante, como estas células producen mucha cantidad de *un solo tipo de proteína* –un anticuerpo específico–, sólo se expone un pequeño segmento del genoma para la transcripción.

En el tejido conjuntivo también hay eosinófilos, monocitos y neutrófilos.



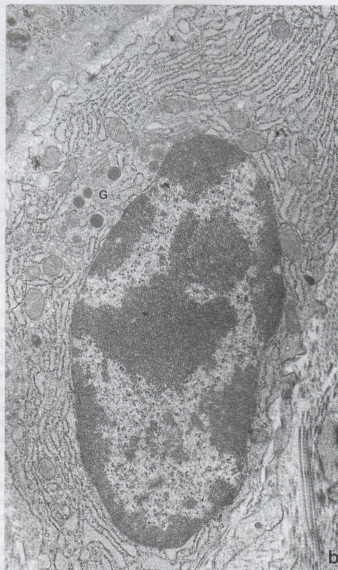


FIGURA 6.25 • El plasmocito. a. Esta microfotografía permite ver las características típicas de un plasmocito en un preparado de rutina teñido con H-E. Obsérvese los cúmulos de heterocromatina periférica en alternancia con las regiones claras de eucromatina en el núcleo. Nótese también el citoplasma basófilo y la región clara ("negativa") correspondiente al aparato de Golgi (*flechas*). 500 ×. **b.** La microfotografía electrónica muestra que un rER extenso ocupa la mayor parte del citoplasma. El aparato de Golgi (*G*) también es bastante grande, lo cual es otro reflejo de la actividad secretora de la célula. 15.000 ×.

Como consecuencia de las respuestas inmunitarias y de la lesión de los tejidos, ciertas células migran con rapidez desde la sangre hacia el tejido conjuntivo, en particular, hacia los neutrófilos y los monocitos. Su presencia en general indica que hay una reacción inflamatoria aguda. En estas reacciones, los neutrófilos migran hacia el tejido conjuntivo en una cantidad sustancial, seguidos por muchos monocitos. Como ya se mencionó, los monocitos se diferencian luego en macrófagos. En el Capítulo 10, se presenta una descripción de la morfología y de la función de estas células. **El eosinófilo**, que interviene en las **reacciones alérgicas** y en las **infestaciones parasitarias**, también se describe en ese capítulo. Los eosinófilos pueden estar en el tejido conjuntivo normal; en particular, en la lámina propia del intestino, como resultado de las respuestas inmunológicas crónicas que se producen en esos tejidos.

• LÁMINA 4 Tejidos conjuntivos laxo y denso no modelado

Los tejidos conjuntivos laxo y denso constituyen dos de los varios tipos de tejido conjuntivo. Los otros son los tejidos cartilaginoso, óseo, sanguíneo, adiposo y reticular. El **tejido conjuntivo laxo** se caracteriza por una proporción relativamente alta de células en una matriz de fibras colágenas finas y escasas. En cambio, el **tejido conjuntivo denso** contiene pocas células, casi todas las cuales son los fibroblastos responsables de la formación y del mantenimiento de las fibras colágenas abundantes que constituyen la matriz de este tejido. Las células típicamente asociadas con el tejido conjuntivo laxo son los **fibroblastos** (las células productoras del colágeno) y las células que integran el sistema inmunitario. Por ende, en el tejido conjuntivo laxo, hay cantidades variables de linfocitos, macrófagos, eosinófilos, plasmocitos y mastocitos.

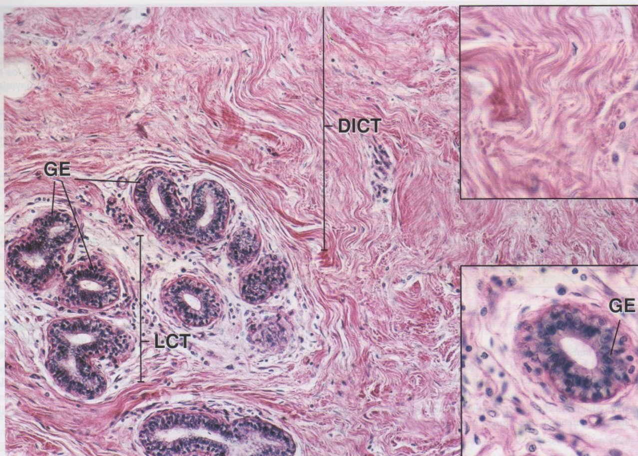
Tejidos conjuntivos laxo y denso no modelado, glándula mamaria, ser humano, H-E, 175 ×; detalles: 350 ×.
Esta microfotografía muestra con poco aumento tanto el tejido conjuntivo laxo *(LCT)* como el tejido conjuntivo denso no modelado *(DICT)* con el fin de realizar la comparación. El **tejido conjuntivo laxo** rodea el epitelio glandular *(GE)*. El **tejido conjuntivo denso** consiste sobre todo en haces gruesos de fibras colágenas con pocas células, mientras que el tejido conjuntivo laxo tiene una escasez relativa de fibras y una cantidad considerable de células. El detalle superior corresponde a un aumento mayor del tejido conjuntivo denso. Obsérvese que sólo hay unos pocos núcleos celulares en relación con la gran extensión de fibras colágenas. El detalle inferior, que incluye el epitelio glandular y el tejido conjuntivo laxo circundante, muestra muy pocas fibras, pero gran cantidad de células. De modo típico, el componente celular del tejido conjuntivo laxo tiene una proporción relativamente pequeña de fibroblastos, pero una gran proporción de linfocitos, plasmocitos y de otros tipos celulares del tejido conjuntivo.

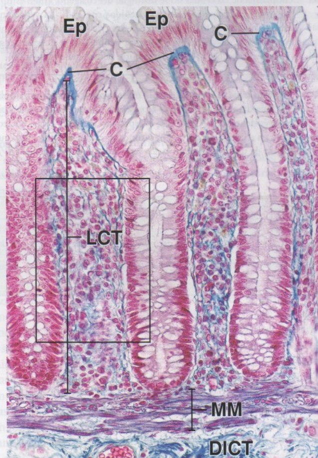
Tejido conjuntivo laxo, colon, simio, Mallory, 250 ×.
Esta microfotografía muestra el **tejido conjuntivo laxo** *(LCT)* muy celular que forma la llamada "lámina propia" ubicada entre las glándulas intestinales del colon. Las células secretoras de moco del epitelio simple que aparece aquí corresponden al tejido glandular. La técnica de Mallory tiñe los núcleos celulares de rojo y el colágeno de azul. Obsérvese cómo las células están rodeadas por una armazón de fibras colágenas teñidas de azul. En esta microfotografía, también se muestra una banda de músculo liso, la muscular de la mucosa *(MM)* del colon y, por debajo de ella, en vista parcial, el **tejido conjuntivo denso no modelado** *(DICT)* que forma la submucosa colónica. De modo típico, las fibras colágenas *(C)* situadas justo debajo de las células epiteliales *(Ep)* que tapizan la superficie luminal están más concentradas y, por ende, son prominentes en esta microfotografía.

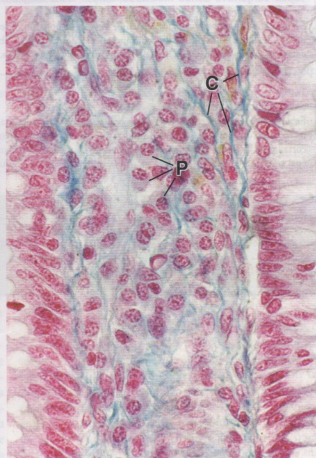
Tejido conjuntivo laxo, colon, simio, Mallory, 700 ×.
Esta microfotografía corresponde a una imagen con más aumento de la región incluida en el recuadro de la foto anterior. Las bases de las células epiteliales se ven a cada lado de la microfotografía. Las **fibras colágenas** *(C)* aparecen como hebras delgadas que forman la estroma que rodea las células. La mayor parte de las células aquí presentes son los **linfocitos** y los **plasmocitos** *(P)*. Otras células que se encuentran en la estroma son los fibroblastos, las células musculares lisas, los macrófagos y, a veces, los mastocitos.

REFERENCIAS

C, fibras colágenas
DICT, tejido conjuntivo denso no modelado
Ep, epitelio
GE, epitelio glandular
LCT, tejido conjuntivo laxo
MM, muscular de la mucosa
P, plasmocitos


DICT
GE
LCT
GE


Ep
Ep
C
C
LCT
MM
DICT


C
P

• LÁMINA 5 Tejido conjuntivo denso modelado, tendones y ligamentos

El **tejido conjuntivo denso modelado** se distingue porque sus fibras están muy juntas y organizadas en haces o en fascículos paralelos. Las fibrillas colágenas que forman las fibras también están ordenadas en disposición paralela. Los **tendones**, que unen los músculos a los huesos, y los **ligamentos**, que unen huesos entre sí, contienen este tipo de tejido. Los ligamentos se parecen a los tendones en la mayoría de los aspectos, pero sus fibras y la disposición de los fascículos tienen la tendencia a ser menos ordenados.

En los tendones, al igual que en los ligamentos, los fascículos están separados unos de otros por tejido conjuntivo denso no modelado, el **endotendón**, por el cual transcurren vasos y nervios. Además, un fascículo puede estar dividido parcialmente por tabiques de tejido conjuntivo que se extienden desde el endotendón y contienen los vasos y los nervios más pequeños. Algunos de los fascículos pueden agruparse en unidades funcionales mayores por la acción de un tejido conjuntivo circundante más grueso, el **peritendón**. Por último, los fascículos y los grupos de fascículos están rodeados por tejido conjuntivo denso no modelado, el **epitendón**.

Los fibroblastos, en los tendones también llamados "células tendinosas" o "tendinocitos", son alargados y poseen prolongaciones citoplasmáticas laminares muy delgadas que se ubican entre las fibras contiguas y las abrazan. Los bordes de las prolongaciones citoplasmáticas entran en contacto con las de los tendinocitos vecinos y así se forma una red citoplasmática seudosincitial.

El tejido conjuntivo denso más modelado es el de la estroma de la córnea del ojo (véase el Capítulo 24). En este tejido, las fibrillas de colágeno se disponen en paralelo en laminillas que están separadas por grandes fibroblastos aplanados. Las laminillas contiguas se orientan de manera que las fibrillas de una transcurren más o menos perpendiculares a las de la otra, es decir que adoptan una **disposición ortogonal**. Se cree que la regularidad extrema en cuanto al tamaño y al espaciado fibrilares en cada laminilla, junto con la disposición ortogonal de las laminillas, es la causa de la transparencia de la córnea.



Tejido conjuntivo denso modelado, tendón, corte longitudinal, ser humano, H-E 100 ×.
En esta muestra se incluye el tejido conjuntivo denso no modelado que rodea al tendón, o sea, el **epitendón** *(Ept)*. Los **fascículos tendinosos** *(TF)* que forman el tendón están rodeados por un tejido conjuntivo menos denso que el asociado con el epitendón. En los cortes longitudinales como éste, el tejido conjuntivo que rodea los fascículos individuales, el **endotendón** *(Ent)*, parece que desaparece en ciertos sitios, cuyo resultado es la fusión aparente de un fascículo con su vecino. Esto se debe a la oblicuidad del plano de corte y no a una fusión real de los fascículos. El colágeno que forma la mayor parte del fascículo tendinoso tiene un aspecto homogéneo como consecuencia de la disposición ordenada y muy junta de las fibrillas colágenas individuales. Los núcleos de los tendinocitos se ven como siluetas alargadas ordenadas en hileras. El citoplasma de estas células se confunde con el colágeno; por ello, los núcleos son la única característica representativa de las células.



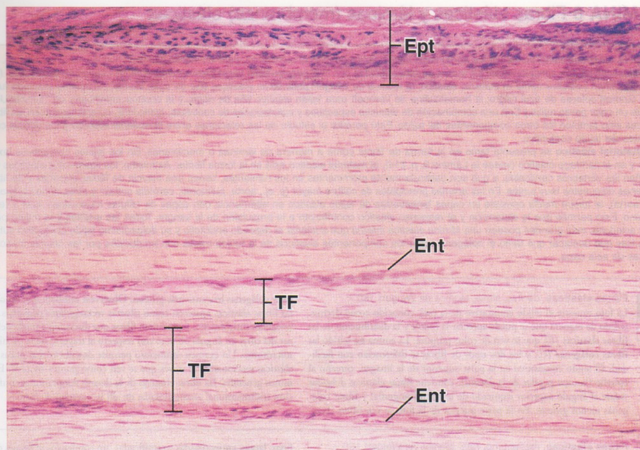
Tejido conjuntivo denso modelado, tendón, corte longitudinal, ser humano, H-E 400 ×.
En esta microfotografía con más aumento, se ve la disposición ordenada en hilera de los **núcleos de los tendinocitos** *(TC)* junto con las fibras colágenas interpuestas. Estas últimas tienen un aspecto homogéneo. El citoplasma de las células no se distingue del colágeno, como es típico en los cortes incluidos en parafina y teñidos con H-E. La variación en el aspecto nuclear se debe al plano de corte y a la posición de los núcleos en el espesor del corte. En la muestra también se ve un vaso sanguíneo de pequeño calibre *(BV)* que transcurre dentro del endotendón.

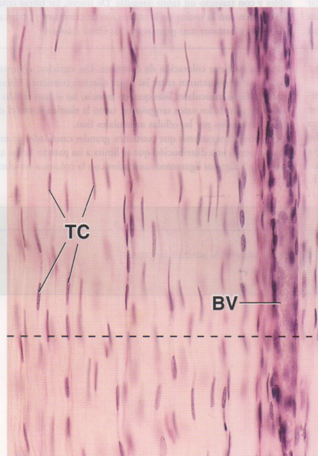


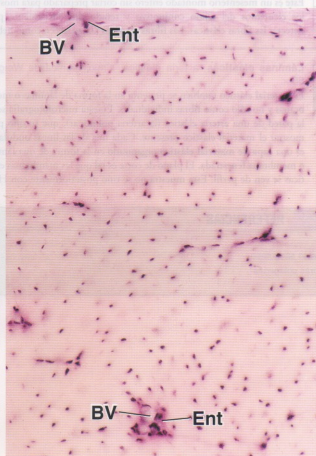
Tejido conjuntivo denso modelado, tendón, corte transversal, ser humano, H-E 400 ×.
Esta muestra está bien conservada y las fibras colágenas muy juntas aparecen como un campo homogéneo, aunque sea una vista de los extremos cortados de las fibras. Los núcleos están dispersos de manera irregular, lo cual contrasta con su distribución más uniforme en el plano longitudinal. Esto se explica al examinar la *línea de puntos* en la figura de abajo, a la izquierda, cuyo propósito es representar un corte transversal arbitrario a través del tendón. Obsérvese el espaciado irregular de los núcleos que están en el plano del corte. Por último, en el **endotendón** *(Ent)* que está dentro de un fascículo hay varios vasos sanguíneos pequeños *(BV)*.

REFERENCIAS

BV, vaso sanguíneo
Ent, endotendón
Ept, epitendón
TC, núcleos de tendinocitos
TF, fascículo tendinoso
línea de puntos, corte transversal arbitrario del tendón


Ept
Ent
TF
TF
Ent

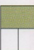

TC
BV


BV
Ent
BV
Ent

• LÁMINA 6 Fibras elásticas y láminas (membranas) elásticas

Las **fibras elásticas** están en los tejidos conjuntivos laxo y denso de todo el organismo, pero en menor cantidad que las fibras colágenas. Las fibras elásticas no son conspicuas en los cortes de rutina teñidos con H-E pero pueden verse bien con técnicas de coloración especiales. (Las siguientes tiñen selectivamente el material elástico: la técnica de Weigert para fibras elásticas tiñe de color violeta púrpura; la aldehído fucsina de Gomori colorea de azul negro; la hematoxilina de Verhoeff para tejido elástico tiñe de negro y la orceína modificada de Taenzer-Unna imparte un color pardo rojizo.) Con una combinación de técnicas especiales y coloraciones de contraste, como H-E, no sólo aparecen las fibras elásticas sino también los otros componentes del tejido. Esto permite el estudio de las relaciones entre el material elástico y los demás componentes del tejido conjuntivo.

El **material elástico** se presenta tanto en la forma de fibras como a manera de láminas o membranas. En los tejidos conjuntivos laxo y denso y en el cartílago elástico (véase la Lámina 9, p. 214), el material elástico está en la forma fibrilar. Asimismo, los ligamentos elásticos que conectan las vértebras cervicales, y que son particularmente prominentes en los rumiantes, tienen una mezcla de fibras elásticas y de fibras colágenas dispuestas muy juntas. En las arterias principales de calibre mayor (p. ej., aorta, pulmonar, carótida común y otras ramas primarias de la aorta), la *túnica media* consiste en capas fenestradas de tejido elástico en alternancia con capas de células musculares lisas y tejido colágeno. Esto permite que la distensión y el retroceso elástico contribuyan a la propulsión de la sangre. Todas las arterias y la mayor parte de las arteriolas más grandes poseen una *lámina elástica interna* que sustenta el delicado endotelio y su delgadísimo tejido conjuntivo subyacente. Hay que destacar que tanto el colágeno como los componentes elásticos de la túnica media son producidos por las células musculares lisas de esta capa.



Fibras elásticas, dermis, simio, técnica de Weigert 160 ×.
La foto muestra el tejido conjuntivo de la piel, conocido como dermis, teñido de manera que se pueda apreciar la índole y la distribución de las **fibras elásticas** *(E)*, que se ven de color púrpura. La eosina ha teñido las **fibras colágenas** *(C)*, y los dos tipos de fibras se diferencian con facilidad. El tejido conjuntivo en la parte superior de la imagen, cercano al epitelio (la capa papilar de la dermis), contiene fibras elásticas delgadas (véase el ángulo superior izquierdo de la microfotografía) y fibras colágenas menos gruesas. En la parte inferior de la foto se ven fibras elásticas y colágenas bastante más gruesas. Obsérvese también que muchas de las fibras elásticas aparecen como siluetas rectangulares pequeñas. Estas imágenes simplemente representan fibras que discurren a través del espesor del corte en ángulo oblicuo con respecto al trayecto de la cuchilla del micrótomo. Un examen minucioso permite descubrir unas pocas fibras elásticas seccionadas de través que se ven como puntos oscuros. En términos generales, las fibras elásticas de la dermis adoptan una configuración tridimensional anastomosada; de allí la variedad de formas.



Fibras elásticas, mesenterio, rata, técnica de Weigert 160 ×.
Éste es un mesenterio montado entero sin cortar preparado para mostrar los elementos del tejido conjuntivo y teñido diferencialmente para detectar las fibras elásticas. Las **fibras elásticas** *(E)* aparecen como hebras finas, largas, entrecruzadas y ramificadas, sin comienzos ni finales discernibles y con trayecto un tanto irregular. De nuevo, las **fibras colágenas** *(C)* se tiñen con la eosina de la coloración de contraste y aparecen largas, rectas y bastante más gruesas que las fibras elásticas.

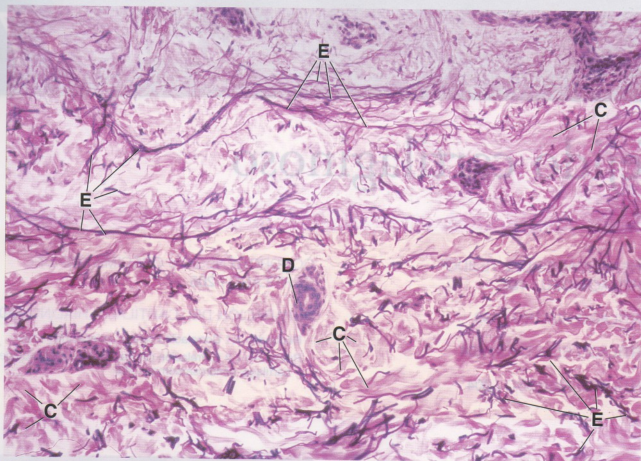


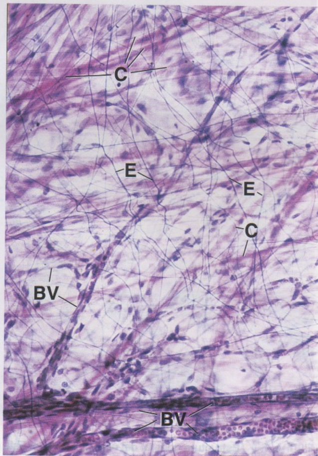
Láminas elásticas, arteria elástica, simio, técnica de Weigert 80 ×.
El material elástico también se presenta en la forma de láminas o membranas y no sólo como fibras individuales. En esta microfotografía se ve la pared de una arteria elástica (la arteria pulmonar), que se tiñó para mostrar el material elástico presente. Cada una de las líneas onduladas es una **capa de material elástico** organizado en la forma de una lámina o membrana fenestrada. El plano de corte es tal que las membranas elásticas se ven de perfil. Esta muestra no se tiñó posteriormente con H-E, o sea que no tiene coloración de contraste. Los espacios, en apariencia vacíos, que se encuentran entre las capas elásticas contienen fibras colágenas y células musculares lisas que, en esencia, no se han teñido. En la capa muscular de los vasos sanguíneos, tanto la elastina como el colágeno son secretados por las células musculares lisas.

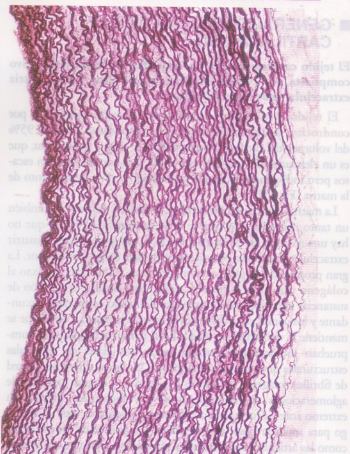
Los tejidos del organismo que contienen grandes cantidades de material elástico tienen una distribución que se limita a las paredes de las arterias elásticas y a algunos ligamentos asociados con la columna vertebral.

REFERENCIAS

BV, vaso sanguíneo
C, fibras colágenas
D, conducto excretor de glándula sudorípara
E, fibras elásticas


E
C
E
D
C
C
E


C
E
E
C
BV
BV



Tejido cartilaginoso

GENERALIDADES DEL TEJIDO CARTILAGINOSO

El tejido cartilaginoso es una variedad de tejido conjuntivo compuesta por células llamadas condrocitos y una matriz extracelular muy especializada.

El **tejido cartilaginoso** es un tejido avascular compuesto por **condrocitos** y una **matriz extracelular** abundante. Más del 95% del volumen del cartílago corresponde a la matriz extracelular, que es un elemento funcional de este tejido. Los condrocitos son escasos pero indispensables para la producción y el mantenimiento de la matriz (Fig. 7.1).

La matriz extracelular del cartílago es sólida y firme pero también un tanto maleable, a lo cual se debe su elasticidad. Dado que no hay una red vascular dentro del tejido, la composición de la matriz extracelular es decisiva para la supervivencia de los condrocitos. La gran proporción de **glucosaminoglucanos (GAG)** con respecto al **colágeno tipo II** en la matriz cartilaginosa permite la difusión de sustancias entre los vasos sanguíneos del tejido conjuntivo circundante y los condrocitos dispersos dentro de la matriz, con lo que se mantiene la viabilidad del tejido. En el tejido cartilaginoso se comprueban interacciones estrechas entre dos clases de moléculas estructurales que poseen características biofísicas diferentes: la red de fibrillas colágenas resistentes a la tensión y la gran cantidad de aglomeraciones de proteoglucanos muy hidratados (débiles en extremo ante las fuerzas de cizallamiento) capacitan bien al cartílago para soportar peso, en especial en los puntos de movimiento, como las articulaciones sinoviales (diartrosis). Dado que mantiene esta propiedad aun durante su propio crecimiento, el tejido cartilaginoso es fundamental para el desarrollo del esqueleto fetal y para la mayoría de los huesos en crecimiento.

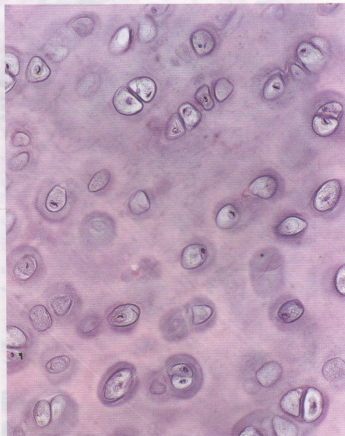


FIGURA 7.1 • **Estructura general del cartílago hialino.** Esta microfotografía de un preparado de rutina teñido con H-E muestra sus características generales. Obsérvese la gran cantidad de matriz extracelular que separa una población de condrocitos escasa. 450 ×.

Según las características de la matriz, el tejido cartilaginoso se divide en tres tipos que difieren en cuanto a su aspecto y sus propiedades mecánicas:

- **Cartílago hialino**, que se caracteriza por una matriz que contiene fibras colágenas tipo II, GAG, proteoglucanos y proteínas multiadhesivas.
- **Cartílago elástico**, que se caracteriza por fibras elásticas y láminas elásticas además del material de matriz del cartílago hialino.
- **Cartílago fibroso**, que se caracteriza por una abundancia de fibras colágenas tipo I además del material de matriz del cartílago hialino.

En el Cuadro 7.1 se ofrece un listado de las características, las funciones y las ubicaciones de cada tipo de tejido cartilaginoso.

CARTÍLAGO HIALINO

El cartílago hialino se distingue por su matriz amorfa homogénea.

La matriz del cartílago hialino tiene un aspecto vítreo en el estado vivo, de ahí el calificativo de *hialino* [gr. *hyalos,* vidrio]. En toda la extensión de la **matriz cartilaginosa** hay espacios, llamados **lagunas** o **condroplastos**, que contienen las células cartilaginosas o **condrocitos**. El cartílago hialino no es una sustancia simple, homogénea e inerte sino un tejido vivo complejo. Provee una superficie de baja fricción, participa en la lubricación de las articulaciones sinoviales y distribuye las fuerzas aplicadas al hueso subyacente. **Aunque su capacidad de reparación es limitada, en circunstancias normales no exhibe indicios de desgaste abrasivo durante toda la vida. Una excepción se comprueba en el cartílago articular, en el cual en muchas personas puede ocurrir la degradación del tejido relacionada con la edad (Recuadro 7.1).** Las macromoléculas de la matriz del cartílago hialino consisten en colágeno (en su mayoría fibrillas de colágeno tipo II y otras moléculas de colágeno específicas del cartílago), aglomeraciones de proteoglucanos (que contienen GAG) y glucoproteínas multiadhesivas (proteínas no colágenas). La Figura 7.2 ilustra la distribución relativa de los componentes diversos que forman la matriz cartilaginosa.

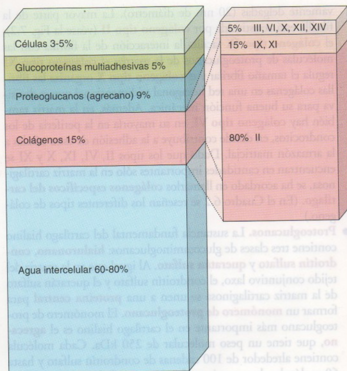


FIGURA 7.2 • Composición molecular del cartílago hialino. Este cartílago contiene el 60-80% del peso húmedo del agua intercelular, la cual está unida a las aglomeraciones de proteoglucanos. Alrededor del 15% del peso total se atribuye a las moléculas de colágeno, de las cuales las más abundantes son las de colágeno tipo II. Los condrocitos forman sólo el 3-5% de la masa cartilaginosa total.

La matriz del cartílago hialino es producida por los condrocitos y contiene tres clases principales de moléculas.

En la matriz del cartílago hialino hay tres clases de moléculas.

- **Moléculas de colágeno.** El colágeno es la proteína principal de la matriz. Cuatro tipos de colágeno participan en la formación de una red tridimensional de fibrillas matriciales cortas y relati-

• RECUADRO 7.1 Correlación clínica: osteoartritis

La **osteoartritis**, una artropatía degenerativa, es uno de los tipos de enfermedad articular más frecuentes. La patogenia de la osteoartritis es desconocida, pero está relacionada con el envejecimiento y la lesión del cartílago articular. La mayoría de las personas muestra algún indicio de esta enfermedad a los 65 años. La osteoartritis se caracteriza por dolores articulares (artralgias) crónicos con diversos grados de deformidad de las articulaciones y de destrucción del cartílago articular. La enfermedad afecta con frecuencia las articulaciones que soportan peso: coxofemorales (cadera), femorotibiales (rodilla), intervertebrales lumbares inferiores y articulaciones de las manos y de los pies. Hay una disminución en la cantidad de proteoglucanos que causa una reducción del contenido de agua intercelular en la matriz cartilaginosa. Los condrocitos también desempeñan un papel importante en la patogenia de la osteoartritis. Dado que generan interleucina 1 (IL-1) y factor de necrosis tumoral α (TNF-α), la producción de metaloproteinasas se estimula mientras que la síntesis de colágeno tipo II y proteoglucanos por estas células se inhibe. En las etapas iniciales de la enfermedad la capa superficial del cartílago articular se destruye. Finalmente, la destrucción del cartílago se extiende hasta el hueso, en donde el tejido óseo subcondral expuesto se convierte en la nueva superficie articular. Estos cambios traen como consecuencia una reducción progresiva de la movilidad y un aumento del dolor con los movimientos articulares. La osteoartritis no tiene cura y el tratamiento se centra en el alivio del dolor y del entumecimiento para permitir un espectro mayor de movimiento articular. La enfermedad puede estabilizarse con la edad pero con más frecuencia progresa lentamente y causa una incapacidad final de largo plazo.

vamente delgadas (20 nm de diámetro). La mayor parte de la fibrilla está constituida por **colágeno tipo II** (véase la Fig. 7.2); el **colágeno tipo IX** facilita la interacción de la fibrilla con las moléculas de proteoglucanos de la matriz; el **colágeno tipo XI** regula el tamaño fibrilar y el **colágeno tipo X** organiza las fibrillas colágenas en una red hexagonal tridimensional que es decisiva para su buena función mecánica. Además, en la matriz también hay **colágeno tipo VI**, en su mayoría en la periferia de los condrocitos, en donde contribuye a la adhesión de estas células a la armazón matricial. Dado que los tipos II, VI, IX, X y XI se encuentran en cantidades importantes sólo en la matriz cartilaginosa, se ha acordado en llamarlos **colágenos específicos del cartílago**. (En el Cuadro 6.2 se reseñan los diferentes tipos de colágeno.)

- **Proteoglucanos.** La sustancia fundamental del cartílago hialino contiene tres clases de glucosaminoglucanos: **hialuronano**, **condroitín sulfato** y **queratán sulfato**. Al igual que en la matriz del tejido conjuntivo laxo, el condroitín sulfato y el queratán sulfato de la matriz cartilaginosa se unen a una **proteína central** para formar un **monómero de proteoglucano**. El monómero de proteoglucano más importante en el cartílago hialino es el **agrecano**, que tiene un peso molecular de 250 kDa. Cada molécula contiene alrededor de 100 cadenas de condroitín sulfato y hasta 60 moléculas de queratán sulfato. A causa de los grupos sulfato, las moléculas de agrecano poseen una carga negativa grande con una afinidad por las moléculas de agua. Cada molécula lineal de hialuronano se asocia con una gran cantidad de moléculas de agrecano (más de 300), que están unidas al hialuronano por proteínas de enlace en el extremo N-terminal de la molécula para formar grandes **aglomeraciones de proteoglucanos**. Estas aglomeraciones con muchas cargas están unidas a las fibrillas colágenas de la matriz por interacciones electrostáticas y glucoproteínas multiadhesivas (Fig. 7.3). El atrapamiento de estas aglomeraciones de proteoglucanos de carga muy negativa dentro de la matriz intrincada de fibrillas colágenas es la causa de las propiedades biomecánicas singulares del cartílago hialino. La matriz cartilaginosa también contiene otros proteoglucanos (p. ej., decorina, biglucano y fibromodulina), que no forman aglomeraciones pero se unen a otras moléculas y contribuyen a estabilizar la matriz.
- **Glucoproteínas multiadhesivas.** También llamadas *glucoproteínas no colágenas* y *glucoproteínas no ligadas a proteoglucanos*, estas pequeñas proteínas actúan sobre las interacciones entre los condrocitos y las moléculas de la matriz. **Las glucoproteínas multiadhesivas tienen valor clínico como marcadores del recambio y de la degeneración del cartílago. Ejemplos de estas proteínas son la ancorina CII (anexina V del cartílago), una molécula pequeña de 34 kDa que actúa como receptor de colágeno en los condrocitos, la tenascina y la fibronectina (véase el Cuadro 6.5, p. 180), que también ayudan a fijar los condrocitos a la matriz.**

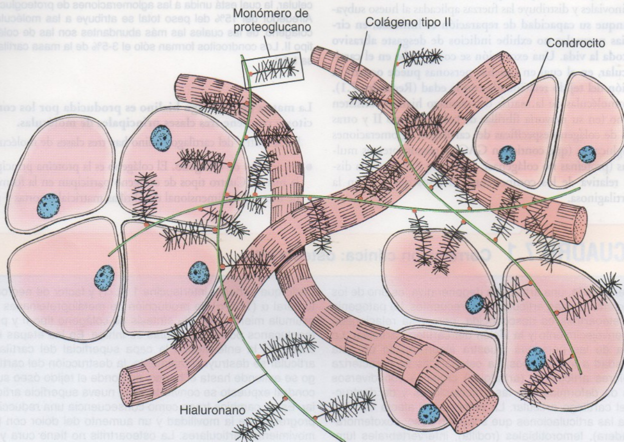


FIGURA 7.3 • **Estructura molecular de la matriz del cartílago hialino.** En esta representación esquemática se ilustra la relación que tienen las aglomeraciones de proteoglucanos con respecto a las fibrillas de colágeno tipo II y los condrocitos en la matriz del cartílago hialino. Una molécula de hialuronano que forma una aglomeración lineal con muchos monómeros de proteoglucanos está entrelazada con una red de fibrillas colágenas. Los monómeros de proteoglucanos (como el agrecano) consisten en unos 180 glucosaminoglucanos unidos a una proteína central. El extremo de la proteína central contiene una región fijadora de hialuronano que está unida al hialuronano por medio de una proteína de enlace.

La matriz del cartílago hialino está muy hidratada para permitir la difusión de metabolitos pequeños y la elasticidad.

Al igual que otras matrices del tejido conjuntivo, la matriz cartilaginosa está muy hidratada. El 60% a 80% del peso neto del cartílago hialino corresponde a agua intercelular (véase la Fig. 7.2). Una gran parte de estea agua está fuertemente unida a las **aglomeraciones de agrecano-hialuronano**, lo cual le imparte elasticidad al cartílago. No obstante, cierta cantidad de agua se une de manera bastante laxa como para permitir la difusión de metabolitos pequeños hacia los condrocitos y desde ellos.

En el cartílago articular se producen cambios transitorios y regionales del contenido acuoso durante el movimiento y cuando la articulación se somete a compresión. La gran hidratación y el movimiento acuoso son factores que le permiten a la matriz cartilaginosa responder a cargas variables y contribuyen a la capacidad del cartílago para soportar pesos. **A lo largo de la vida, el cartílago sufre un remodelado interno continuo conforme las células reemplazan las moléculas de la matriz perdidas por degradación. El recambio normal de la matriz depende de la capacidad de los condrocitos de detectar cambios en la composición matricial. Los condrocitos responden entonces con la síntesis de los tipos adecuados de moléculas nuevas. Además, la matriz actúa como un transductor de señales para los condrocitos incluidos en ella. Así, las compresiones aplicadas al cartílago, como ocurre en las articulaciones sinoviales, crean señales mecánicas, eléctricas y químicas que contribuyen a dirigir la actividad sintética de los condrocitos. Pero a medida que el organismo envejece, la composición de la matriz cambia y los condrocitos pierden su capacidad de responder a estos estímulos.**

Los condrocitos son células especializadas que producen y mantienen la matriz extracelular.

En el **cartílago hialino** los condrocitos se distribuyen solos o en cúmulos llamados **grupos isógenos** (Fig. 7.4). Cuando los condrocitos están en grupos isógenos significa que son células que acaban de dividirse. Conforme sintetizan matriz, que los va rodeando, los condrocitos producto de la división celular se dispersan. También secretan metaloproteinasas, enzimas que degradan la matriz cartilaginosa para permitir que las células se expandan y se reubiquen dentro del grupo isógeno en crecimiento.

El citoplasma de los condrocitos varía de aspecto en relación con la actividad de la célula. Los condrocitos que están activos en la producción de matriz exhiben regiones de basofilia citoplasmática, que indican síntesis proteica, así como así también regiones claras, que corresponden al aparato de Golgi grande (Fig. 7.5). Los condrocitos no sólo secretan el colágeno de la matriz sino también todos sus glucosaminoglucanos y sus proteoglucanos. En las células más viejas y menos activas, el aparato de Golgi es más pequeño; las regiones citoplasmáticas claras, cuando son obvias, suelen indicar los sitios de los que se han extraído inclusiones lipídicas o depósitos de glucógeno. En estos especímenes los condrocitos también están bastante distorsionados por la retracción que ocurre luego de la pérdida de los lípidos y el glucógeno durante la preparación del tejido. Con el microscopio electrónico de transmisión (MET) el condrocito activo exhibe muchas cisternas del retículo endoplasmático rugoso (RER), un aparato de Golgi prominente, gránulos de secreción, vesículas, filamentos intermedios, microtúbulos y microfilamentos de actina (Fig. 7.6).

Los componentes de la sustancia fundamental de la matriz del cartílago hialino no están distribuidos de manera uniforme.

Dado que los proteoglucanos del cartílago hialino poseen una concentración elevada de grupos sulfato, la sustancia fundamental se tiñe con colorantes básicos y con hematoxilina (Lámina 7, p. 210). En consecuencia, la basofilia y la metacromasia que se comprueban en los cortes de cartílago teñidos proveen información sobre la distribución y la concentración relativa de los proteoglucanos sulfatados. Sin embargo, la matriz no se tiñe en forma homogénea sino que se describen tres regiones diferentes de acuerdo con sus propiedades de tintoriales (Fig. 7.7).

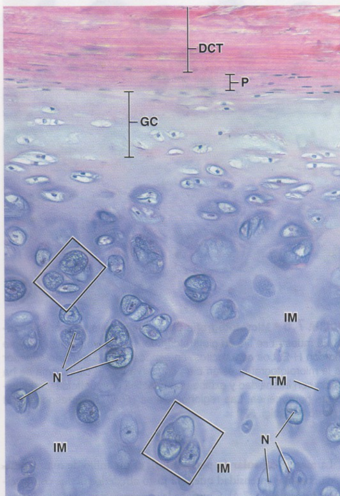


FIGURA 7.4 • Microfotografía de una muestra de cartílago hialino típico teñida con H-E. En la parte superior de la microfotografía se ve el tejido conjuntivo denso (*DCT*) externo al pericondrio (*P*), del cual derivan las células cartilaginosas nuevas. Una capa apenas basófila de cartílago proliferante (*GC*) bajo el pericondrio contiene condroblastos y condrocitos inmaduros que exhiben poco más que el núcleo en una laguna de aspecto vacío. Esta capa corresponde al depósito de cartílago nuevo (crecimiento por aposición) en la superficie del cartílago hialino existente por debajo. Los condrocitos maduros con núcleos (*N*) bien visibles están en las lagunas y se hallan bien conservados en esta muestra. Producen la matriz cartilaginosa que exhibe la cápsula y la matriz territorial (*TM*) más teñidas en la periferia de la laguna. La matriz interterritorial (*IM*) está más alejada de la vecindad inmediata de los condrocitos y se tiñe con menos intensidad. El crecimiento desde el interior del cartílago (crecimiento intersticial) está reflejado por los pares y los cúmulos de condrocitos que forman los grupos isógenos (*rectángulos*). 480 ×.

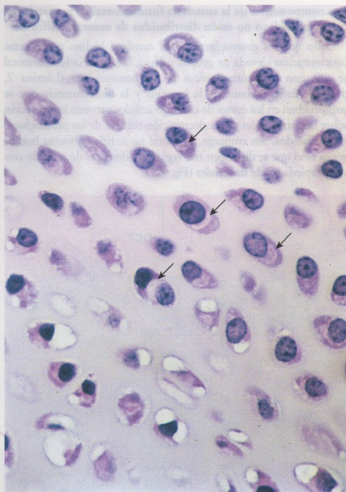


FIGURA 7.5 • Microfotografía de cartílago joven, en crecimiento. La muestra se fijó en glutaraldehído, se incluyó en plástico y se tiñó con H-E. Los condrocitos, en especial los de la parte superior de la microfotografía, están bien conservados. El citoplasma se ha teñido con intensidad y exhibe una basofilia bien definida y relativamente homogénea. Las regiones claras (*flechas*) corresponden al aparato de Golgi. 520 ×.



FIGURA 7.6 • Microfotografía electrónica de un condrocito joven activo y de la matriz que lo rodea. El núcleo (*N*) del condrocito es excéntrico (como los de la Fig. 7.5) y el citoplasma contiene una abundancia de cisternas del RER algo dilatadas, un aparato de Golgi (*G*) extenso y muchas mitocondrias (*M*). La gran cantidad de RER y el aparato de Golgi extenso indican que la célula está dedicada a la síntesis activa de matriz cartilaginosa. Las numerosas partículas oscuras en la matriz contienen proteoglucanos. Las partículas que se encuentran junto a la célula son especialmente grandes y están ubicadas en la región de la matriz que se conoce como cápsula de la laguna condrocítica o en la matriz territorial. 15.000 × (gentileza del Dr. H. Clarke Anderson).

- La **matriz capsular** (o **pericelular**), es un anillo de matriz teñida con más intensidad que está justo alrededor de los condrocitos (véase la Fig. 7.4). Contiene la concentración más alta de proteoglucanos sulfatados, hialuronano, biglucanos, decorina y varias glucoproteínas multiadhesivas (p. ej., fibronectina y laminina). La matriz capsular contiene, casi con exclusividad, fibrillas de colágeno tipo VI, que forman una red compacta alrededor de cada condrocito. El colágeno tipo VI se une a receptores de integrínicosna de la superficie celular y fija los condrocitos a la matriz. En la matriz capsular también hay una concentración elevada de colágeno tipo IX.
- La **matriz territorial**, es una región que está un poco más alejada de la vecindad inmediata de los condrocitos. Rodea el grupo isógeno y contiene una red de distribución aleatoria de fibrillas de colágeno tipo II con cantidades menores de colágeno tipo IX. Además, tiene una concentración más baja de proteoglucanos sulfatados y se tiñe con menos intensidad que la matriz capsular.
- La **matriz interterritorial**, es una región que rodea la matriz territorial y ocupa el espacio que hay entre los grupos de condrocitos.

Además de estas diferencias regionales en la concentración de los proteoglucanos sulfatados y la distribución de las fibrillas colágenas, la disminución del contenido de proteoglucanos que ocurre con el envejecimiento del cartílago también se refleja en diferencias de tinción.

El cartílago hialino provee un molde para el esqueleto en desarrollo del feto.

En las etapas iniciales del desarrollo fetal el cartílago hialino es el precursor del tejido óseo que se origina por el proceso de **osificación endocondral** (Fig. 7.8). Al principio, la mayor parte de lo que serán los huesos largos no son más que moldes de cartílago que tienen una forma semejante a la del hueso maduro (Lámina 8, p. 212). **Durante el proceso de desarrollo, cuando gran parte del**

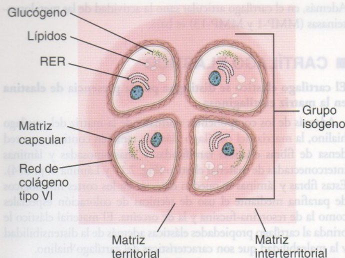


FIGURA 7.7 • **Diagrama que ilustra las regiones diferentes de la matriz cartilaginosa.** Están señaladas las matrices capsular, territorial e interterritorial. Las características de cada una se describen en el texto.

cartílago es reemplazado por hueso, un resto de tejido cartilaginoso perdura en el límite entre la diáfisis y las epífisis para permitir que el hueso crezca a lo largo; es la placa epifisaria de crecimiento (disco epifisario). Este cartílago sigue siendo funcional mientras el hueso crezca en longitud (Fig. 7.9). En el adulto el único cartílago que queda del esqueleto cartilaginoso embrionario está en las articulaciones (cartílago articular) y en la jaula caja torácica (cartílagos costales). También hay cartílago hialino en el adulto en las estructuras de sostén interno de la tráquea, los bronquios, la laringe y la nariz.

Un tejido conjuntivo adherido con firmeza, el pericondrio, rodea el cartílago hialino.

El **pericondrio** es un tejido conjuntivo denso compuesto por células que no pueden distinguirse de los fibroblastos. En muchos aspectos el pericondrio se parece a la cápsula que rodea las glándulas y muchos otros órganos. También funciona como una fuente de células cartilaginosas nuevas. Cuando hay crecimiento activo, el pericondrio se presenta dividido en una capa interna celular, que da origen a células cartilaginosas nuevas, y una capa externa fibrosa. Esta división no siempre es obvia, en especial cuando el pericondrio no está produciendo activamente cartílago nuevo o cuando el tejido es de crecimiento muy lento. En la Figura 7.4 se ilustran los cambios que ocurren durante la diferenciación de los condrocitos nuevos en el cartílago en crecimiento.

El cartílago hialino de las superficies articulares no tiene pericondrio.

El **cartílago hialino** que cubre las superficies articulares de las diartrosis (articulaciones móviles) recibe el nombre de **cartílago articular**. En general, la estructura del cartílago articular es semejante a la de otros tejidos cartilaginosos hialinos. Sin embargo, la superficie libre, o articular, carece de pericondrio. Además, en la superficie opuesta, el tejido cartilaginoso está en contacto con el tejido óseo y tampoco tiene pericondrio. El cartílago articular es un resto del molde original de cartílago hialino que precedió a la formación del hueso y persiste durante toda la vida adulta.



FIGURA 7.8 • **Microfotografía de varios de los cartílagos que forman el esqueleto primitivo del pie.** El cartílago hialino de los huesos del tarso en desarrollo será reemplazado por tejido óseo conforme avance la osificación endocondral. En esta etapa inicial del desarrollo se están formando las articulaciones sinoviales entre las piezas del esqueleto tarsal cartilaginoso. Obsérvese que las superficies no articulares de los moldes de cartílago hialino de los huesos del tarso están cubiertas de pericondrio, que también contribuye a la formación de las cápsulas articulares. A la izquierda de la foto, en la escotadura del cartílago, puede observarse un tendón (*T*) en desarrollo. 85 ×.

En los adultos el cartílago articular mide 2 a 5 mm de espesor y se divide en cuatro zonas (Fig. 7.10).

- La **zona superficial (tangencial)** es una región resistente a la compresión que está en contacto con el líquido articular. Contiene una abundancia de condrocitos alargados y aplanados que están rodeados por una condensación de fibrillas de colágeno tipo II distribuidas en fascículos paralelos a la superficie libre.
- La **zona intermedia (transicional)** está debajo de la zona superficial y contiene condrocitos redondeados distribuidos sin ningún orden dentro de la matriz. Las fibrillas colágenas están menos organizadas y se hallan distribuidas con una orientación más o menos oblicua con respecto a la superficie.
- La **zona profunda (radial)** se caracteriza por sus condrocitos

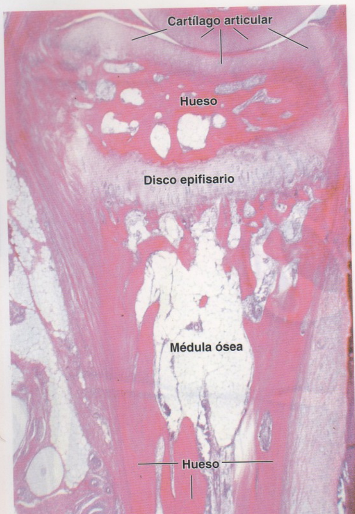


FIGURA 7.9 • **Microfotografía del extremo proximal de un hueso largo en crecimiento.** Un disco de cartílago hialino –el disco epifisario– separa la epífisis, de ubicación más proximal, de la diáfisis, distal con respecto al disco y de forma conoide. El cartílago articular en la superficie de la epífisis forma parte de una articulación sinovial y también está compuesto de tejido cartilaginoso hialino. Mientras que el cartílago epifisario desaparece cuando cesa el crecimiento en el largo del hueso, el cartílago articular perdura toda la vida. Los espacios que hay dentro del hueso están ocupados por médula ósea. 85 ×.

redondeados pequeños que se hallan dispuestos en columnas cortas perpendiculares a la superficie libre del cartílago. Las fibrillas colágenas están dispuestas entre las columnas, paralelas al eje longitudinal del hueso.

- La **zona calcificada** tiene como característica que su matriz está calcificada y posee condrocitos pequeños. Esta zona está separada de la zona profunda (radial) por una línea regular, ondulada y muy calcificada, que recibe el nombre de **marca de marea**. Por arriba de esta línea, la proliferación de los condrocitos dentro de las lagunas provee las células nuevas para el crecimiento intersticial. En la renovación del cartílago articular los condrocitos migran desde esta región hacia la superficie articular libre.

El proceso de renovación del cartílago articular maduro es muy lento. Esto es un reflejo de la red muy estable de colágeno tipo II y de la vida media prolongada de sus moléculas de proteoglucanos. Además, en el cartílago articular sano la actividad de las metaloproteinasas (MMP-1 y MMP-13) es baja.

CARTÍLAGO ELÁSTICO

El cartílago elástico se distingue por la presencia de elastina en la matriz cartilaginosa.

Además de los componentes normales de la matriz del cartílago hialino, la **matriz del cartílago elástico** también contiene una red densa de fibras elásticas ramificadas y anastomosadas y láminas interconectadas de material elástico (Fig. 7.11 y Lámina 9, p. 214). Estas fibras y láminas se pueden detectar en los cortes histológicos de parafina mediante el uso de técnicas de coloración especiales como la de resorcina-fucsina y la de orceína. El material elástico le brinda al cartílago propiedades elásticas además de la distensibilidad y la maleabilidad que son características del cartílago hialino.

Hay cartílago elástico en el pabellón auricular, en las paredes del conducto auditivo externo, en la trompa de Eustaquio y en la epiglotis de la laringe. El cartílago de todos estos sitios está rodeado por un pericondrio, semejante al que se encuentra alrededor de la mayor parte de los cartílagos hialinos. A diferencia de lo que ocurre con la matriz del cartílago hialino, que se calcifica con el paso de los años, la matriz del cartílago elástico no se calcifica durante el proceso de envejecimiento.

CARTÍLAGO FIBROSO

El cartílago fibroso se compone de condrocitos y su material de matriz en combinación con tejido conjuntivo denso.

El **cartílago fibroso** o **fibrocartílago** es una combinación de tejido conjuntivo denso modelado y cartílago hialino. Los condrocitos están dispersos entre las fibras colágenas, solos, en hileras y formando grupos isógenos (Fig. 7.12 y Lámina 10, p. 216). Su aspecto es similar al de los condrocitos del cartílago hialino, pero hay mucho menos material de matriz asociado con ellos y no hay pericondrio alrededor del tejido como en los cartílagos hialino y elástico. En los cortes de cartílago fibroso es típico ver una población de células con núcleos redondeados y una pequeña cantidad de material de matriz amorfo circundante. Estos núcleos pertenecen a los condrocitos. Dentro de las regiones fibrosas se ven núcleos que son alargados o están aplanados. Éstos son núcleos de fibroblastos.

El cartílago fibroso es típico de los discos intervertebrales, la sínfisis del pubis, los discos articulares de las articulaciones esternoclavicular y temporomandibular, los meniscos de la rodilla, el complejo fibrocartilaginoso triangular de la muñeca y ciertos sitios en donde los tendones se insertan en los huesos. La presencia de cartílago fibroso en estos sitios es indicativa de que el tejido debe soportar fuerzas de compresión y distensión. El cartílago actúa a la manera de un amortiguador. El grado en el que inciden las fuerzas mencionadas se refleja en la cantidad de material de matriz que ha producido el cartílago.

La matriz extracelular del cartílago fibroso se caracteriza por la presencia de fibrillas colágenas tanto tipo I como tipo II.

Las células del cartílago fibroso sintetizan una gran variedad de moléculas de matriz extracelular no sólo durante la etapa de desarrollo sino también durante su etapa madura bien diferenciada. Esto permite que el fibrocartílago responda a cambios en el medio externo (como las fuerzas mecánicas, las modificaciones nutricionales y las concentraciones variables de las hormonas y los factores de

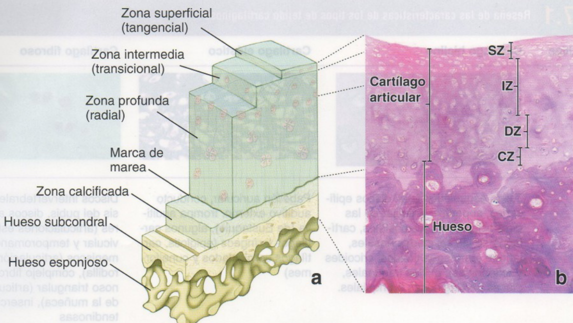


FIGURA 7.10 • **Diagrama y microfotografía del cartílago articular. a.** Este diagrama muestra la organización de la red de colágeno y de los condrocitos en las diversas zonas del cartílago articular. **b.** Microfotografía del cartílago articular normal de un adulto. En la zona superficial (*SZ*) hay condrocitos alargados y aplanados. La zona intermedia (*IZ*) contiene condrocitos redondeados. En la zona profunda (*DZ*) aparecen condrocitos dispuestos en columnas cortas. La zona calcificada (*CZ*), que limita con el hueso, exhibe una matriz calcificada y carece de condrocitos. Además, esta zona es de tinción más pálida que la matriz de las zonas más superficiales. La marca de marea está indicada por la *línea de puntos*. 160 ×.

crecimiento). La **matriz extracelular del cartílago fibroso** contiene cantidades importantes de **colágeno tipo I** (característico de la matriz del tejido conjuntivo) y **colágeno tipo II** (característico del cartílago hialino). La proporción relativa de estos colágenos puede variar. Por ejemplo, los meniscos de la articulación de la rodilla poseen sólo una cantidad muy reducida de colágeno tipo II, mientras que los discos intervertebrales contienen cantidades iguales de fibras colágenas de los tipos I y II. La proporción entre el colágeno tipo I y el colágeno tipo II en el cartílago fibroso varía con la edad. En las personas mayores hay más colágeno tipo II como consecuencia de la actividad metabólica de los condrocitos, los cuales producen fibrillas de colágeno tipo II en forma continua y las secretan hacia la matriz circundante. Además, la matriz extracelular del cartílago fibroso contiene más cantidad de **versicano** (un monómero de proteoglucano secretado por los fibroblastos) que de agrecano (producido por los condrocitos). El versicano también puede unirse al hialuronano para formar aglomeraciones de proteoglucanos muy hidratadas (véase el Cuadro 6.4, p. 179).

CONDROGÉNESIS Y CRECIMIENTO DEL CARTÍLAGO

La mayor parte de los cartílagos se originan a partir del mesénquima durante la condrogénesis.

La **condrogénesis**, el proceso de desarrollo del cartílago, comienza cuando se aglomeran células mesenquimáticas condroprogenitoras y forman un cúmulo celular redondeado y denso. En la cabeza la mayor parte del cartílago tiene su origen en cúmulos de ectomesénquima derivado de células de las crestas neurales. Conocido

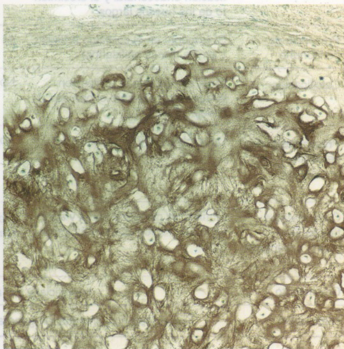


FIGURA 7.11 • **Microfotografía del cartílago elástico de la epiglotis.** Esta muestra se tiñó con orceína, que permite ver las fibras elásticas, de color pardo, en la matriz cartilaginosa. Las fibras elásticas son de tamaños diversos y constituyen una parte importante del cartílago. Los núcleos de los condrocitos son obvios en muchas de las lagunas. En la parte superior de la microfotografía puede verse el pericondrio. 180 ×.

CUADRO 7.1 Reseña de las características de los tipos de tejido cartilaginoso

Características	Cartílago hialino	Cartílago elástico	Cartílago fibroso
Ubicación	Tejido esquelético fetal, discos epifisarios, superficie articular de las diartrosis, cartílagos costales, cartílagos de las cavidades nasales, laringe (cartílagos tiroides, cricoides y aritenoides), anillos traqueales, placas cartilaginosas bronquiales.	Pabellón auricular, conducto auditivo externo, trompa auditiva (de Eustaquio), algunos cartílagos laríngeos (epiglotis, cartílagos corniculados y cuneiformes)	Discos intervertebrales, sínfisis del pubis, discos articulares (articulaciones esternoclavicular y temporomandibular), meniscos (articulación de la rodilla), complejo fibrocartilaginoso triangular (articulación de la muñeca), inserciones tendinosas
Función	Resistente a la compresión Provee amortiguación, superficie lisa y de baja fricción para las articulaciones Provee sostén estructural en el sistema respiratorio (laringe, tráquea, bronquios) Constituye el fundamento para el desarrollo del esqueleto fetal, la osificación endocondral y el crecimiento de los huesos largos	Provee sostén flexible	Resiste la deformación por fuerzas externas
Presencia de pericondrio	Sí (excepto en el cartílago articular y en los discos epifisarios)	Sí	No
Calcificación	Sí (p. ej., durante la osificación endocondral, durante el proceso de envejecimiento)	No	Sí (p. ej., calcificación del callo fibrocartilaginoso durante la reparación ósea)
Principales tipos celulares presentes	Condroblastos y condrocitos	Condroblastos y condrocitos	Condorocitos y fibroblastos
Componentes típicos de la matriz extracelular	Fibrillas de colágeno tipo II y agrecano (el proteoglucano más importante)	Fibrillas de colágeno tipo II, fibras elásticas y agrecano	Fibras de colágeno tipo I y tipo II y versicano (proteoglucano secretado por los fibroblastos)
Crecimiento	Intersticial y por aposición; muy limitado en los adultos		
Reparación	Capacidad muy limitada; en general forma una cicatriz con generación de cartílago fibroso		

como **nódulo condrógeno**, un cúmulo de células mesenquimáticas o ectomesenquimáticas señala el sitio de formación del cartílago hialino. La expresión del **factor de transcripción SOX-9** desencadena la diferenciación de estas células en **condroblastos**, los cuales luego secretan matriz cartilaginosa (la expresión de SOX-9 coincide con la secreción de colágeno tipo II). Los condroblastos se van separando progresivamente conforme depositan matriz a su alrededor. Una vez que el material de matriz los ha rodeado por completo reciben el nombre de **condrocitos**. El tejido mesenquimático que hay justo alrededor del nódulo condrógeno da origen al pericondrio.

La condrogénesis está regulada por una gran cantidad de moléculas entre las cuales hay ligandos extracelulares, receptores nucleares, factores de transcripción, moléculas adhesivas y proteínas de la

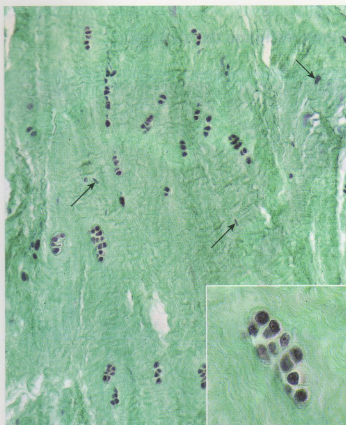


FIGURA 7.12 • **Microfotografía del cartílago fibroso de un disco intervertebral.** Las fibras colágenas aparecen verdes en este corte teñido con una técnica tricrómica de Gomori. El tejido es de aspecto fibroso y contiene una cantidad relativamente escasa de fibroblastos con núcleos alargados (*flechas*) y más abundancia de condrocitos con núcleos redondeados oscuros. Los condrocitos están agrupados en el espacio muy cerca unos de otros y se organizan en hileras entre las fibras colágenas o en grupos isógenos. 60 ×. **Detalle.** Grupo isógeno visto con más aumento. Los condrocitos están contenidos dentro de lagunas. Es típico que alrededor de los condrocitos haya poca matriz cartilaginosa. 700 ×.

matriz. Además, el crecimiento y el desarrollo del esqueleto de cartílago es afectado por las fuerzas biomecánicas. Estas fuerzas no sólo regulan la forma, la regeneración y el envejecimiento del cartílago, sino que también modifican las interacciones célula-matriz extracelular dentro de este tejido.

El cartílago es capaz de realizar dos tipos de crecimiento: por aposición e intersticial.

Con el inicio de la secreción de matriz, el crecimiento del cartílago continúa por una combinación de dos procesos:

- **Crecimiento por aposición**, proceso en el cual el cartílago nuevo se forma sobre la superficie de un cartílago preexistente y
- **Crecimiento intersticial**, proceso de formación de cartílago nuevo en el interior de un cartílago preexistente.

Las células cartilaginosas nuevas producidas durante el crecimiento por aposición derivan de la capa interna (profunda) del pericondrio circundante. Estas células se parecen a los fibroblastos en cuanto a forma y función y producen el componente colágeno del pericondrio (colágeno tipo I). No obstante, cuando se inicia el crecimiento del cartílago, las células sufren un proceso de diferenciación guiado por la expresión del factor de transcripción SOX-9. Las prolongaciones citoplasmáticas desaparecen, el núcleo se redondea y el citoplasma aumenta de tamaño y se torna más prominente. Estos cambios determinan la conversión de la célula en un condroblasto. Los condroblastos sintetizan la matriz cartilaginosa, incluidas las fibras de colágeno tipo II. La matriz nueva aumenta la masa del cartílago; al mismo tiempo, para mantener la población celular del pericondrio se producen nuevos fibroblastos.

Las células cartilaginosas nuevas producidas durante el crecimiento intersticial surgen de la división mitótica de los condrocitos dentro de sus lagunas (véase la Fig. 7.4). Esto sólo es posible porque los condrocitos retienen la capacidad de dividirse y la matriz cartilaginosa circundante es distensible, lo cual permite la actividad secretora adicional. Al principio, las células hijas producto de la división condrocítica ocupan la misma laguna. Conforme se secreta matriz nueva, entre ambas células hijas aparece una separación; en este momento cada célula ocupa su propia laguna. A medida que se secreta una cantidad mayor de matriz, las células se van separando cada vez más. En consecuencia, el crecimiento global del cartílago es el producto de la secreción intersticial de nuevo material de matriz por los condrocitos y de la aposición de matriz secretada por los condroblastos recién diferenciados (Recuadro 7.2).

REPARACIÓN DEL CARTÍLAGO HIALINO

El cartílago tiene una capacidad limitada para repararse.

El cartílago puede tolerar bastante la acción de fuerzas intensas y repetidas. Sin embargo, cuando se daña manifiesta una incapacidad de curación llamativa, incluso ante las lesiones más leves. Esta falta de respuesta a la lesión se atribuye a la avascularidad del cartílago, la inmovilidad de los condrocitos y la capacidad limitada de los condrocitos maduros para proliferar. Es posible cierto grado de reparación, pero sólo si el defecto comprende el pericondrio. En estas lesiones la reparación es el resultado de la actividad de las células progenitoras pluripotenciales que hay en el pericondrio. Pero aun en este caso son pocas, o ninguna, las células cartilaginosas que se producen. La reparación comprende, en su mayor parte, la producción de tejido conjuntivo denso.

En el nivel molecular la reparación del cartílago es un equilibrio tentativo entre el depósito de colágeno tipo I en la forma de tejido cicatrizal y la restauración por la expresión de los colágenos específicos del cartílago. No obstante, en los adultos es común que se formen vasos sanguíneos nuevos en el sitio de la herida en proceso de curación, lo cual estimula el desarrollo de tejido óseo en vez de una verdadera reparación del cartílago. La capacidad de autorreparación limitada que tiene el cartílago puede ocasionar problemas de importancia en la cirugía cardiotorácica, como la cirugía de revascularización coronaria (bypass de arteria coronaria), porque hay que cortar los cartílagos costales para lograr el acceso a la cavidad torácica. Varios tratamientos pueden mejorar la curación del cartílago articular, entre los que se incluyen los injertos de pericondrio, los trasplantes celulares, la inserción de matrices artificiales y la administración de factores de crecimiento.

Cuando el cartílago hialino se calcifica es reemplazado por tejido óseo.

El cartílago hialino tiene la tendencia a calcificarse, un proceso en el que cristales de fosfato de calcio se depositan en la matriz cartila-

• RECUADRO 7.2 Correlación clínica: tumores malignos del cartílago; condrosarcomas

Los **condrosarcomas** en general son tumores malignos de crecimiento lento caracterizados por la secreción de matriz cartilaginosa. Alrededor del 3,6% de los tumores primarios de los huesos que se diagnostican en los Estados Unidos cada año son condrosarcomas. De los tumores de los huesos que producen matriz los condrosarcomas son los segundos en frecuencia, después de los osteosarcomas (tumores malignos formadores de tejido óseo). Ocurren más comúnmente en los varones que en las mujeres y suelen afectar a personas de 45 años o más. Los condrosarcomas se originan con predominio en el esqueleto axial (y por lo general afectan las vértebras, los huesos de la pelvis, las costillas, las escápulas y el esternón) y en las metáfisis proximales de los huesos largos (sobre todo del fémur y del húmero). El síntoma más común que refieren los pacientes es un dolor profundo, a menudo de varios meses de antigüedad y típicamente de carácter sordo. Dado que el tejido cartilaginoso está comprimido dentro del hueso, en la mayor parte de los casos el crecimiento inicial de un tumor no puede palparse. Las radiografías, la tomografía computarizada y la resonancia magnética nuclear son indispensables para el diagnóstico inicial y más tarde para la evaluación de la extensión de los tumores intramedulares profundos.

Los condrosarcomas se clasifican en grados que se correlacionan en forma estrecha con el pronóstico del paciente. Desde el punto de vista microscópico el grado 1 corresponde al tumor menos agresivo, mientras que el grado 3 corresponde al tumor más agresivo. En patología la mayor parte (90%) de los condrosarcomas se clasifican como convencionales (grados 1 y 2); rara vez producen metástasis y están compuestos por cartílago hialino que infiltra la cavidad medular y rodea las trabéculas óseas existentes (Fig. F7.2.1). En una sola laguna con frecuencia se ven condroblastos múltiples que a menudo son binucleados y muestran pleomorfismo e hipercromasia nuclear. La matriz cartilaginosa también puede sufrir mineralización y una ulterior osificación endocondral. La diseminación metastásica a los pulmones y los ganglios linfáticos se asocia más frecuentemente con las lesiones de grado 3.

En época reciente se ha utilizado la detección inmunohistoquímica de los tipos de colágeno para determinar la etapa de diferenciación hística, la cual en efecto se correlaciona con el pronóstico de un paciente. La presencia de colágenos tipo II y tipo X y del proteoglucano agrecano en las biopsias indica tumores maduros asociados con un buen pronóstico. Por el contrario, la presencia de colágeno tipo I indica cambios en la matriz extracelular hacia los tipos desdiferenciados (fibrosos) del tumor que tienen un pronóstico peor. Además, en los condrosarcomas se expresa el factor de transcripción SOX-9, que es indispensable para la diferenciación de las



FIGURA F7.2.1 • Microfotografía de un condrosarcoma (grado 1) proveniente de la epífisis de un hueso largo y teñido con H-E. Esta microfotografía muestra una masa hística de condrosarcoma que infiltra los espacios intertrabeculares de la médula ósea. Obsérvense los condrocitos neoplásicos en diversas etapas de maduración. En el ángulo *superior izquierdo* de la imagen puede verse una región pequeña de médula ósea activa. 240 × (gentileza de la Dra. Fabiola Medeiros).

células mesenquimáticas en condroblastos durante el desarrollo fetal normal.

El tratamiento de los condrosarcomas es principalmente quirúrgico: el tumor se extirpa con amplitud. La quimioterapia y la radioterapia desempeñan papeles limitados en el tratamiento. Los pacientes con tumores de bajo grado de malignidad extirpados en forma adecuada tienen un índice de supervivencia excelente.

ginosa. La matriz del cartílago hialino sufre normalmente calcificación en tres situaciones bien definidas:

- La porción del cartílago articular que está en contacto con el tejido óseo en los huesos en crecimiento y del adulto, pero no la porción superficial, está calcificada.
- Siempre ocurre calcificación en el cartílago que está por ser reemplazado por tejido óseo (osificación endocondral) durante el período de crecimiento de una persona.
- El cartílago hialino en el adulto se calcifica con el tiempo como parte del proceso de envejecimiento.

En la mayor parte de estas situaciones, dado el tiempo suficiente, el cartílago que se calcifica será reemplazado por tejido óseo. Por



FIGURA 7.13 • **Microfotografía del anillo traqueal de un anciano, teñido con H-E.** Las regiones más oscuras y basófilas en el lado izquierdo de la microfotografía corresponden a matriz cartilaginosa (*C*) normal. Las regiones más claras y eosinófilas corresponden al tejido óseo (*B*) que ha reemplazado la matriz cartilaginosa original. En el centro de la microfotografía puede verse una gran cavidad medular que se ha formado dentro de la estructura cartilaginosa. 75 ×.

ejemplo, en las personas mayores no es infrecuente hallar que partes de los cartílagos traqueales han sido reemplazadas por tejido óseo (Fig. 7.13). Los condrocitos normalmente obtienen todos sus nutrientes y eliminan sus desechos por difusión a través de la matriz. Cuando la matriz se calcifica, la difusión se ve impedida y los condrocitos sufren tumefacción y mueren. La consecuencia final de este acontecimiento es la degradación de la matriz calcificada y su reemplazo por tejido óseo.

Algunos investigadores creen que en el proceso de eliminación del cartílago interviene un tipo celular específico, llamado **condroclasto**, que se parece a un osteoclasto tanto en morfología como en función lítica. Se supone que estas células se introducen en el cartílago junto con los brotes de vasos sanguíneos nuevos y es posible, en efecto, que deriven de células madre perivasculares o medulares óseas. No obstante, el origen exacto de estas células es desconocido. Los primeros estudios sobre la estructura y la función de los condroclastos se realizaron con mandíbulas en desarrollo, en las cuales la resorción del cartílago de Meckel no está seguida por el reemplazo óseo (osificación endocondral). Es probable que los condroclastos sean células que aparecen en los sitios donde se está eliminando cartílago. En lo que se refiere a la osificación endocondral, su participación es un tema sujeto a debate.

• LÁMINA 7 Cartílago hialino

El **tejido cartilaginoso** es una forma avascular de tejido conjuntivo compuesto por células llamadas *condrocitos* y una matriz extracelular muy especializada. Se describen tres tipos de tejido cartilaginoso según las características de la matriz: **cartílago hialino** (que se comenta aquí), **cartílago elástico** (descrito en la Lámina 9) y **cartílago fibroso** (comentado en la Lámina 10). El cartílago hialino posee una matriz amorfa de aspecto homogéneo. Contiene colágeno tipo II, que con el microscopio electrónico de transmisión (MET) se ve organizado en fibrillas delgadas, de ~20 nm de diámetro, sin que siempre sea obvia la periodicidad axial de 68 nm característica. Las fibrillas adoptan una disposición tridimensional a la manera de un fieltro. La matriz también contiene gran cantidad de *glucosaminoglucanos*, la mayoría de los cuales forma *proteoglucanos* y *aglomeraciones de proteoglucanos.*

En el adulto se encuentra cartílago hialino como armazón estructural en la laringe, la tráquea y los bronquios; también está en los extremos articulares de las costillas y sobre las superficies óseas de las articulaciones sinoviales. Además, el cartílago hialino constituye gran parte del esqueleto fetal y desempeña un papel importante en el crecimiento de la mayoría de los huesos. En el cartílago hialino se comprueba tanto un **crecimiento por aposición** (que es la adición de cartílago nuevo sobre la superficie del tejido cartilaginoso preexistente) como un **crecimiento intersticial** (que consiste en la división y diferenciación de los condrocitos en el interior del cartílago, con la consiguiente expansión de su sustancia).

Cartílago hialino, tráquea, ser humano, H-E, 450 ×.

En esta microfotografía se ve cartílago hialino de la tráquea en una muestra preparada según una técnica de rutina. El cartílago aparece como una amplia extensión de material de matriz avascular en la que hay una población de células llamadas **condrocitos** *(Ch).* Los condrocitos producen la matriz y el espacio que ocupa cada uno de ellos se llama **laguna** *(L).* Alrededor del cartílago y en asociación estrecha con él hay una cubierta de tejido conjuntivo, el pericondrio *(P).* El pericondrio sirve como fuente de condrocitos nuevos durante el **crecimiento por aposición** del cartílago. Con frecuencia el pericondrio presenta dos capas bien definidas: una externa, o superficial, más fibrosa y una interna, o profunda, más celular. La capa interna más celular es condrógena y permite el crecimiento externo.

La **matriz cartilaginosa** contiene fibrillas colágenas enmascaradas por la sustancia fundamental en la cual están incluidas; por ende, las fibrillas no son obvias. Entre otros componentes, la matriz también contiene glucosaminoglucanos sulfatados que exhiben basofilia con la hematoxilina y con los colorantes básicos. Además, el material de matriz que rodea inmediatamente una laguna tiene la tendencia a teñirse con una intensidad mayor con los colorantes básicos. Esta región se conoce como **cápsula** *(Cap).* Es bastante común ver que la matriz se tiñe más intensamente en regiones focalizadas *(asteriscos)* cuyo aspecto es muy parecido al de la matriz capsular. Esto es consecuencia de que la cápsula ha quedado incluida en el espesor del corte, pero no así la laguna que rodea. Es frecuente que dos condrocitos o más se ubiquen muy próximos, separados sólo por un delgado tabique de matriz. Estos cúmulos celulares se denominan grupos isógenos y sus integrantes surgen de una única célula precursora. La proliferación de condrocitos nuevos por este medio, con la consecuente adición de matriz, se conoce como **crecimiento intersticial** del cartílago.

Cartílago hialino, tráquea, ser humano, H-E, 160 ×.

El cartílago hialino de esta microfotografía proviene de una muestra obtenida poco después del deceso y mantenida a baja temperatura durante la fijación. El procedimiento reduce la pérdida de los grupos sulfato con carga negativa; es por ello que la matriz se ha teñido más intensamente con la hematoxilina. Nótense también las cápsulas bien definidas y de tinción intensa *(flechas)* que rodean los condrocitos. La cápsula es el sitio en donde están más concentrados los glucosaminoglucanos sulfatados. En contraste con la basofilia de la matriz cartilaginosa, el **pericondrio** *(P)* se ha teñido con la eosina. La región pálida que se ve entre el pericondrio eosinófilo y la matriz basófila muy teñida es matriz que todavía no ha madurado y posee una cantidad menor de grupos sulfato.

Cartílago hialino, tráquea, ser humano, H-E, 850 ×.

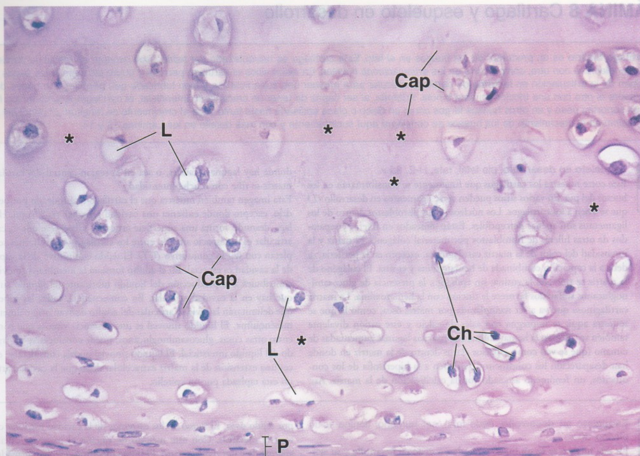
En esta microfotografía puede verse con más aumento la región contendida en el *rectángulo* de la foto de abajo, a la izquierda. Los condrocitos *(Ch)* de la mitad superior de la imagen pertenecen a un grupo isógeno y están produciendo material de matriz para el crecimiento intersticial. Todavía no es obvia una cápsula prominente. En la región basófila pálida hay condrocitos inmaduros *(flechas).* Muy cerca de la matriz cartilaginosa, pero dentro del pericondrio *(P),* hay varias células cartilaginosas con citoplasmas apenas discernibles y núcleos alargados *(FCh).* Estas células son condroblastos formativos que están comenzando a producir material de matriz o lo harán pronto. En cambio, los núcleos que están cerca del borde inferior de la microfotografía pertenecen a los fibroblastos *(Fib)* ubicados en la capa externa del pericondrio. Obsérvese cuán adelgazados están sus núcleos si se comparan con los núcleos de los condroblastos formativos en la capa interna del pericondrio.

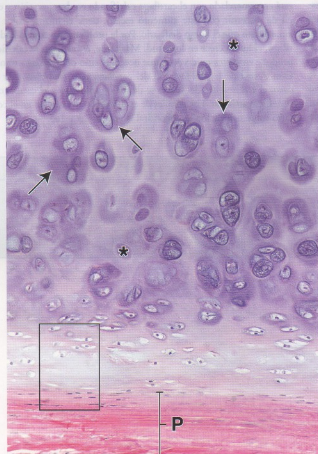
REFERENCIAS

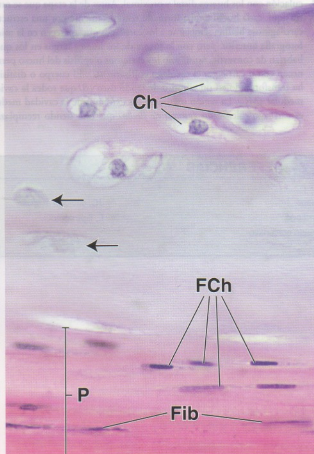
Cap, cápsula
Ch, condrocitos
FCh, condrocitos formativos
Fib, fibroblastos

L, laguna
P, pericondrio
flechas, *abajo, a la izquierda,* matriz territorial; *abajo, a la derecha,* condrocitos inmaduros

asteriscos, cápsulas lacunares, pero sin las lagunas ni sus condrocitos porque no se han incluido en el corte


Cap
L
Cap
Ch
L
P


P


Ch
FCh
P
Fib

• LÁMINA 8 Cartílago y esqueleto en desarrollo

El **cartílago hialino** es un precursor de los huesos en el feto. Este cartílago es reemplazado por tejido óseo excepto en los sitios donde un hueso se relaciona con otro, como ocurre en las articulaciones móviles. En estos sitios el cartílago persiste y cubre las superficies óseas que participan de la articulación en la forma de cartílago articular para proveer una superficie lisa y bien lubricada que permite a un hueso deslizarse sobre el otro con una fricción mínima o nula. Además, al ser capaz de tener un crecimiento intersticial, el cartílago persiste en los huesos que soportan peso y en otros huesos largos como un disco o placa epifisaria hasta tanto cese el crecimiento en longitud. El papel del cartílago hialino en el crecimiento de los huesos se considera aquí sucintamente y con más detalle en las Láminas 13 y 14.

Esqueleto en desarrollo, pie fetal, rata, H-E, 85 ×.

Este corte muestra los cartílagos que finalmente se transformarán en los huesos del pie. En varios sitios pueden verse ligamentos en desarrollo *(L)* que se unen a los cartílagos. Los núcleos de los fibroblastos dentro de los ligamentos son apenas perceptibles. Están alineados en hileras y separados de otras hileras de fibroblastos por material colágeno. El matiz y la intensidad del color de la matriz cartilaginosa, excepto en la periferia, se debe a la captación combinada de hematoxilina y eosina. El colágeno de la matriz se tiñe con la eosina; sin embargo, la presencia de glucosaminoglucanos sulfatados favorece la tinción con la hematoxilina. La matriz cartilaginosa que va a ser reemplazada por matriz ósea, como la que se muestra aquí, se impregna con sales de calcio y este catión divalente también se tiñe con la hematoxilina. Las muchas lagunas aumentadas de tamaño (que se ven como espacios claros dentro de la matriz en donde han desaparecido los condrocitos) se deben a la hipertrofia de los condrocitos, un fenómeno asociado con la calcificación de la matriz. Así, donde hay lagunas grandes, o sea en la región central del cartílago, la matriz se tiñe con mucha intensidad.

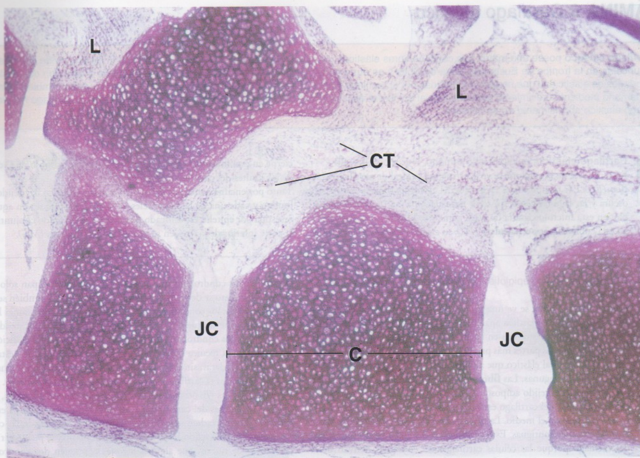
Esta imagen también muestra que el cartílago está rodeado por pericondrio, excepto donde enfrenta una cavidad articular *(JC)*. Aquí, el cartílago desnudo forma una superficie articular. Obsérvese que la cavidad articular es un espacio situado entre los cartílagos cuyos límites se completan con tejido conjuntivo *(CT)*. El tejido conjuntivo de la superficie de la cavidad es especial. En el adulto formará la membrana sinovial que contribuirá a la producción del líquido lubricante (el líquido sinovial) que hay en la cavidad articular. En consecuencia, todas las superficies que delimitarán la cavidad articular del adulto derivan originalmente del mesénquima. El líquido sinovial es una sustancia viscosa que contiene, entre otras cosas, glucosaminoglucanos; puede considerarse un trasudado del líquido intersticial. El líquido sinovial podría considerarse entonces una extensión de la matriz extracelular dado que la cavidad articular no está tapizada por un epitelio.

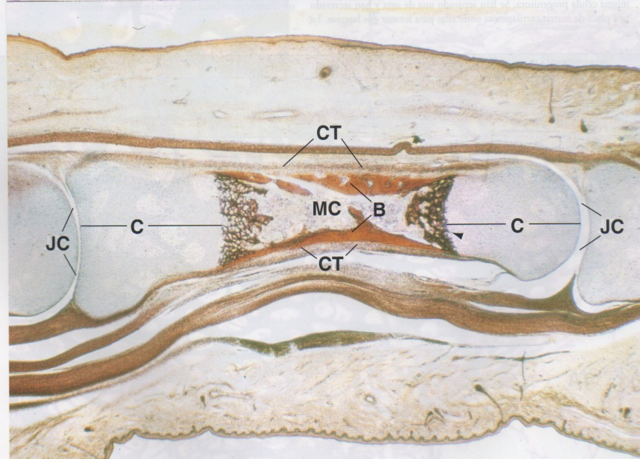
Esqueleto en desarrollo, dedo fetal, ser humano, tionina-ácido pícrico, 30 ×.

En esta imagen se ve un hueso largo de un dedo en desarrollo y su articulación con los huesos distal y proximal. Antes de la etapa que se muestra aquí, cada hueso estaba formado completamente por una estructura cartilaginosa hialina semejante a los cartílagos que aparecen en la microfotografía anterior, pero con la forma de los huesos largos en los que se habrían de convertir. Aquí, sólo los extremos o epífisis del hueso permanecen como cartílago, el cartílago epifisario *(C)*. El cuerpo o diáfisis se ha transformado en un cilindro de tejido óseo *(B)* que rodea la cavidad medular *(MC)*. La región oscura en los extremos de la cavidad medular es cartílago calcificado *(puntas de flecha)* que está siendo reemplazado por tejido óseo. El hueso en los extremos de la cavidad medular constituye la metáfisis. Con este método de tinción el cartílago calcificado aparece de color pardo oscuro. El hueso metafisario recién formado, que está entremezclado con el cartílago calcificado en degeneración y es difícil de discernir con este aumento escaso, tiene el mismo color pardo amarillento que el hueso diafisario. Por la proliferación continua del cartílago, el hueso crece en longitud. Más tarde, el cartílago se calcifica y se produce entonces tejido óseo que ocupa el sitio del cartílago resorbido. Con el cese de la proliferación del cartílago y su reemplazo por tejido óseo, el crecimiento del hueso se detiene y sólo queda el cartílago de la superficie articular. Los detalles de este proceso se explican en el comentario sobre osificación endocondral (Láminas 13 y 14).

REFERENCIAS

B, hueso
C, cartílago
CT, tejido conjuntivo
JC, cavidad articular
L, ligamento
MC, cavidad medular
punta de flecha, cartílago calcificado


L
L
CT
JC
C
JC


CT
MC
B
JC
C
C
JC
CT

• LÁMINA 9 Cartílago elástico

El **cartílago elástico** posee una matriz que contiene fibras elásticas y láminas elásticas además de colágeno tipo II. Se encuentra en el pabellón auricular, en la trompa de Eustaquio, en la epiglotis y en otras partes de la laringe. El material elástico le imparte a este tipo de cartílago propiedades de elasticidad que no son compartidas por el cartílago hialino. El cartílago elástico está rodeado por pericondrio y también aumenta de tamaño mediante crecimiento tanto intersticial como por aposición. Sin embargo, a diferencia de lo que ocurre con el cartílago hialino, el cartílago elástico normalmente no se calcifica.

Cartílago elástico, epiglotis, ser humano, H-E y orceína, 80 ×.
En este corte de la epiglotis se ve la estructura central de **cartílago elástico** *(EC)*. Los componentes esenciales del cartílago, o sea la matriz azul oscura y las lagunas claras sin teñir rodeadas por matriz, son bien visibles en esta microfotografía de poco aumento. El perímetro del cartílago está cubierto por **pericondrio** *(PC)*; su carácter fibroso apenas se discierne en esta imagen. Obsérvese también el tejido adiposo *(AT)* dentro de los límites del cartílago elástico.

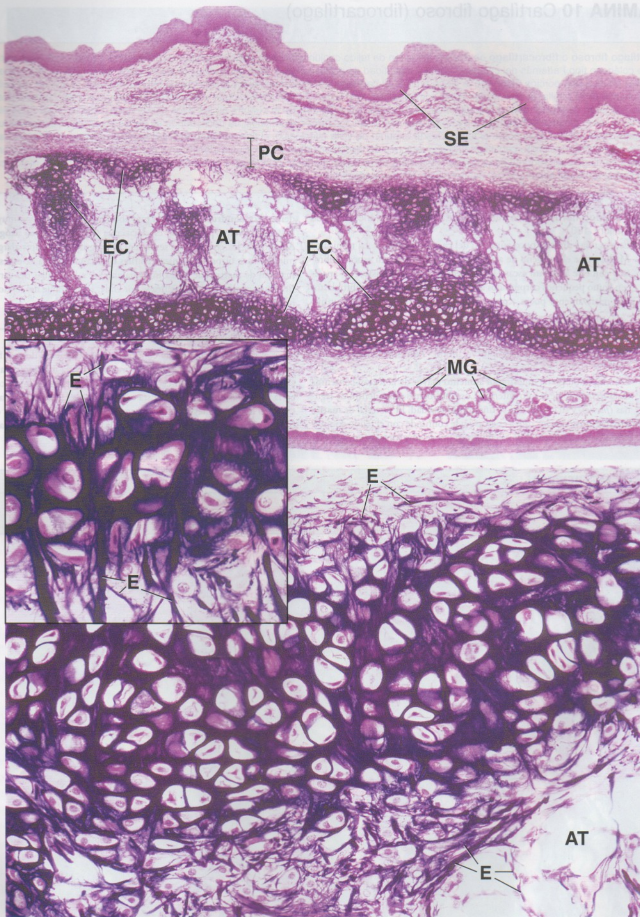
Tanto por encima como por debajo del cartílago elástico hay tejido conjuntivo y cada una de las superficies de la epiglotis que se ven aquí está revestida por epitelio estratificado plano *(SE)*. En el tejido conjuntivo de la parte inferior de la imagen se ven glándulas mucosas *(MG)*.

Cartílago elástico, epiglotis, ser humano, H-E y orceína, 250 ×; detalle 400 ×.
En la microfotografía se ve una muestra de **cartílago elástico** con más aumento. Las fibras elásticas aparecen como líneas azules oscuras dentro de la matriz. Son más obvias en los bordes del cartílago, pero están desdibujadas en ciertas partes más profundas de la matriz, donde se confunden con el material elástico que adquiere un aspecto en panal de abejas alrededor de las lagunas. Las **fibras elásticas** *(E)* también se hallan entre los adipocitos del tejido adiposo *(AT)*.

Algunas lagunas del cartílago están dispuestas en pares con una delgada placa de matriz en el medio. La placa de matriz aparece como una barra entre las lagunas contiguas. Esto es un reflejo del crecimiento intersticial del cartílago porque las células cartilaginosas contiguas derivan de la misma célula progenitora. Se han separado una de otra y han secretado una placa de matriz cartilaginosa entre ellas para formar dos lagunas. La mayoría de los condrocitos que aparecen en esta foto ocupan sólo parte de la laguna. Esto se debe, en parte, a la retracción pero también se debe al hecho de que los condrocitos más viejos contienen inclusiones lipídicas grandes que se pierden durante el procesamiento del tejido. La retracción de los condrocitos dentro de las lagunas o su desaparición del corte durante la técnica histológica hacen que las lagunas se destaquen como regiones claras, sin teñir, contra una matriz teñida con intensidad. El *detalle* muestra el cartílago elástico con un aumento aún mayor. Aquí, las fibras elásticas *(E)* otra vez son visibles como siluetas alargadas, sobre todo en los bordes del cartílago. La mayoría de los condrocitos en esta parte de la muestra han sufrido poca retracción. Muchas de las células exhiben un núcleo redondeado típico y el citoplasma se puede ver bien. Obsérvese, de nuevo, que algunas lagunas contienen dos condrocitos, un fenómeno indicador de crecimiento intersticial.

REFERENCIAS

AT, tejido adiposo
E, fibra elástica
EC, cartílago elástico
MG, glándula mucosa
PC, pericondrio
SE, epitelio estratificado plano


SE
PC
EC
AT
EC
AT
MG
E
E
E
AT
E

• LÁMINA 10 Cartílago fibroso (fibrocartílago)

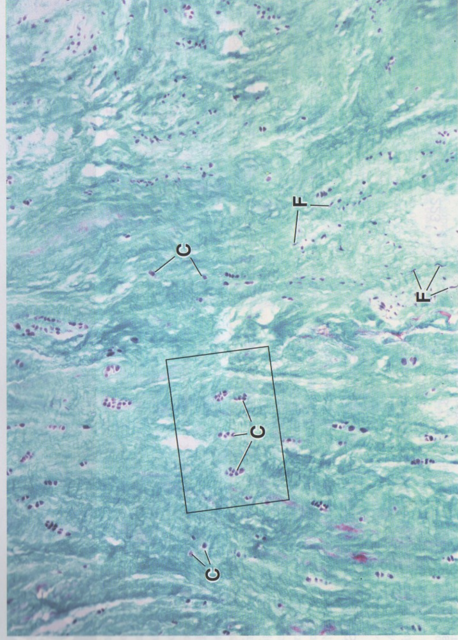
El **cartílago fibroso** o **fibrocartílago** es una combinación de tejido conjuntivo denso y tejido cartilaginoso. Posee una matriz con haces gruesos de colágeno tipo I además del colágeno tipo II. La cantidad de cartílago varía, pero en la mayoría de los sitios las células cartilaginosas y su matriz ocupan una porción menor de la masa hística. El cartílago fibroso se encuentra en los discos intervertebrales, la sínfisis del pubis, la articulación de la rodilla, la articulación temporomandibular, la articulación esternoclavicular y la articulación glenohumeral. También puede hallarse a lo largo de las correderas o inserciones de tendones y ligamentos. Se encuentra en los sitios donde hace falta cierto grado de elasticidad en el tejido conjuntivo denso para ayudar a absorber impactos físicos repentinos, es decir, donde se necesita resistir la acción de fuerzas compresivas y distensivas sobre el tejido. Desde el punto de vista histológico, el fibrocartílago aparece como pequeños campos de cartílago que se mezclan casi imperceptiblemente con regiones de tejido conjuntivo denso. Suele identificarse por la presencia de aglomeraciones de células cartilaginosas redondeadas (grupos isógenos) entre haces de fibras colágenas y por la tinción basófila del material de matriz capsular y matriz territorial secretado por estas células. No hay pericondrio.

Cartílago fibroso, disco intervertebral, ser humano, tricrómica de Mallory, 160 ×.
Ésta es una vista con poco aumento del **cartílago fibroso**. La técnica de Mallory tiñe el colágeno de azul claro. El tejido tiene un aspecto fibroso y con este aumento escaso los núcleos de los **fibroblastos** *(F)* aparecen como pequeños corpúsculos alargados o fusiformes. Los fibroblastos son relativamente pocos, como es característico del tejido conjuntivo denso. Los **condrocitos** *(C)* son más abundantes y se agrupan muy juntos en cúmulos pequeños, es decir que forman **grupos isógenos**. Algunos de los condrocitos se presentan en grupos celulares alargados, mientras que otros se organizan en filas de una sola célula de espesor. El material de matriz que rodea inmediatamente a las células del cartílago tiene una apariencia homogénea y, por ende, se distingue del tejido conjuntivo denso (fibroso).

Cartílago fibroso, disco intervertebral, humano, tricrómica de Mallory, 700 ×.
Esta microfotografía muestra un aumento mayor de la región contenida en el *rectángulo* de la foto anterior. Los condrocitos están dentro de lagunas *(flechas)* y su citoplasma se tiñe con intensidad. El material de **matriz cartilaginosa** que los rodea es escaso y se confunde con el tejido conjuntivo denso. La presencia de este material puede advertirse mejor si se examina el grupo más grande de condrocitos a la izquierda de esta foto y luego se busca la misma región en el *rectángulo* de la microfotografía de arriba. Obsérvese la región clara homogénea alrededor del nido celular en la vista de aumento menor. Ésta es la región de la matriz cartilaginosa. En el aumento mayor de esta imagen puede verse que algunas de las fibras colágenas están incorporadas en la matriz, en donde aparecen como haces ondulados.

REFERENCIAS

C, condrocitos
F, fibroblasto
flechas, lagunas


C
C
C
F
F



capítulo 8

Tejido óseo

■ GENERALIDADES DEL TEJIDO ÓSEO

El tejido óseo es un tejido conjuntivo que se caracteriza por una matriz extracelular mineralizada.

El **tejido óseo** es una forma especializada de tejido conjuntivo que, como otros tejidos conjuntivos, está compuesto por células y matriz extracelular. La característica que distingue el tejido óseo de los otros tejidos conjuntivos es la mineralización de su matriz, la cual produce un tejido muy duro capaz de proveer *sostén* y *protección*. El mineral es fosfato de calcio en la forma de **cristales de hidroxiapatita** [$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$].

En virtud de su contenido mineral, el tejido óseo sirve también como sitio de depósito de calcio y fosfato. Tanto el calcio como el fosfato pueden ser movilizados de la matriz ósea y captados por la sangre según sea necesario para mantener las concentraciones adecuadas en todo el organismo. Por consiguiente, además de sostén y protección, el tejido óseo desempeña un papel secundario importante en la regulación homeostática de la calcemia (concentración de calcio en la sangre).

La matriz ósea contiene sobre todo colágeno tipo I junto con otras proteínas (no colágenas) de la matriz.

El principal componente estructural de la **matriz ósea** es el **colágeno tipo I** y, en menor medida, el **colágeno tipo V**. En la matriz también se han encontrado vestigios de otros tipos de colágeno, como los tipos III, XI y XIII. Todas las moléculas de colágeno constituyen alrededor del 90% del peso total de las proteínas de la matriz ósea.

La matriz también contiene otras proteínas no colágenas que forman la **sustancia fundamental** del tejido óseo. Como componente menor del tejido, dado que constituye sólo el 10% del peso total de las proteínas de la matriz ósea, es indispensable para el desarrollo, el crecimiento, el remodelado y óseo la reparación. Tanto el colágeno como los componentes de la sustancia fundamental se mineralizan para formar el tejido óseo. Los cuatro grupos principales de proteínas no colágenas que hay en la matriz ósea son los siguientes:

- **Macromoléculas de proteoglucanos**, que contienen una proteína central con cantidades diversas de cadenas laterales de **glucosaminoglucanos** (hialuronano, condroitín sulfato y queratán sulfato) unidos en forma covalente. Contribuyen a que el tejido óseo ofrezca resistencia a la compresión. También tienen a su cargo la fijación de los factores de crecimiento e inhibirían la

mineralización. Los proteoglucanos se describen en detalle en el Capítulo 6 (Cuadro 6.3, p. 176).

- **Glucoproteínas multiadhesivas**, que actúan en la adhesión de las células óseas y las fibras colágenas de la sustancia fundamental mineralizada. Algunas de las **glucoproteínas** más importantes son la **osteonectina** (que sirve como adhesivo entre el colágeno y los cristales de hidroxiapatita) y las **sialoproteínas**, como la **osteopontina** (que media la adhesión de las células de la matriz ósea) y las **sialoproteínas I** y **II** (que median la adhesión celular e inician la formación de fosfato de calcio durante el proceso de mineralización).
- **Proteínas dependientes de vitamina K osteoespecíficas**, que incluyen la **osteocalcina** (que captura el calcio desde la circulación y atrae y estimula los osteoclastos en el remodelado óseo), la **proteína S** (que contribuye a la eliminación de las células que sufren apoptosis) y la **proteína Gla matricial (MGP)** (que participa en el desarrollo de las calcificaciones vasculares).
- **Factores de crecimiento** y **citocinas**, que son proteínas reguladoras pequeñas entre las que se encuentran los factores de crecimientos símil insulina (IGF), el factor de necrosis tumoral α (TNF-α), el factor de crecimiento transformante β (TGF-β), los factores de crecimiento derivados de plaquetas (PDGF), las **proteínas morfogénicas óseas (BMP)** y las **interleucinas (IL-1, IL-6)**. Los miembros más singulares de este grupo son las BMP porque inducen la diferenciación de las células mesenquimáticas en osteoblastos, las células formadoras del tejido óseo. **La BMP-7 humana recombinante, también conocida como proteína osteógena 1 (OP-1), ahora se utiliza clínicamente para inducir el crecimiento óseo después de la cirugía que comprende una pérdida importante de masa ósea, las fusiones columnares o la implantación de materiales de injerto.**

La matriz ósea contiene lagunas conectadas por una red de canalículos.

En la matriz ósea hay espacios llamados **lagunas** u **osteoplastos**, cada uno de los cuales contiene una célula ósea u **osteocito**. El osteocito extiende una gran cantidad de prolongaciones en túneles estrechos denominados **canalículos**. Los canalículos atraviesan la matriz mineralizada para conectar las lagunas contiguas y permitir el contacto entre las prolongaciones de osteocitos vecinos (Lámina 11, p. 244). De esta manera se forma una red continua de canalículos y lagunas con células y sus prolongaciones en toda la masa del tejido mineralizado. La microscopia electrónica permite comprobar que las prolongaciones de los osteocitos están comunicadas a través de uniones de hendidura (nexos). El tejido óseo depende de los osteocitos para mantener su viabilidad.

Además de los osteocitos, en el tejido óseo hay otros cuatro tipos celulares.

- **Células osteoprogenitoras**, que son células derivadas de células madre mesenquimáticas; dan origen a los osteoblastos.
- **Osteoblastos**, que son células que secretan la matriz extracelular del tejido óseo; una vez que la célula queda rodeada por la matriz secretada pasa a llamarse **osteocito**.
- **Células de revestimiento óseo**, que permanecen en la superficie ósea cuando no hay crecimiento activo. Derivan de aquellos osteoblastos que quedan después del cese del depósito óseo.
- **Osteoclastos**, que son células de resorción ósea presentes en las superficies óseas donde el hueso se está eliminando o remodelando (reorganizando) o donde el hueso se ha lesionado.

Las células osteoprogenitoras y los osteoblastos son precursores del desarrollo de los osteocitos. Los osteoclastos son células fagocíticas producto de la fusión de células progenitoras hematopoyéticas de la médula ósea que dan origen a los linajes granulocítico neutrófilo y monocítico. Cada una de estas células se describe con más detalles más adelante.

HUESOS Y TEJIDO ÓSEO

Los huesos son los órganos del sistema esquelético y el tejido óseo es el componente estructural de los huesos.

Un hueso típicamente está compuesto por tejido óseo y otros tejidos conjuntivos, incluidos el tejido hematopoyético y el tejido adiposo, junto con vasos sanguíneos y nervios. Si el hueso forma parte de una **articulación móvil (sinovial)**, entonces hay cartílago hialino. La capacidad que tiene el hueso de desempeñar su función esquelética se debe al tejido óseo y, cuando está presente, al cartílago hialino o articular.

El tejido óseo se clasifica en compacto (denso) y esponjoso (trabeculado).

Al examinar la superficie de corte de un hueso se pueden identificar dos organizaciones estructurales distintas del tejido óseo (Fig. 8.1 y Lámina 12, p. 246). Una capa densa, compacta, forma la superficie ósea externa **(tejido óseo compacto)**, mientras que una malla de aspecto esponjoso compuesta por **trabéculas** (delgadas espículas de tejido óseo anastomosadas) forma la parte interna del hueso **(tejido óseo esponjoso)**. Los espacios que hay en la malla están comunicados y, en el ser vivo, contienen la médula y vasos sanguíneos.

Los huesos se clasifican según su forma; la ubicación de los tejidos óseos compacto y esponjoso varía de acuerdo con la forma del hueso.

Los tejidos óseos esponjoso y compacto se ubican en partes específicas de los huesos. Resultará útil, entonces, describir sucintamente las distintas clases de huesos y comentar dónde están ubicados los dos tipos de tejido óseo. Según su forma, los huesos se pueden clasificar en cuatro grupos:

- **Huesos largos**, que tienen una longitud mayor que las otras dos dimensiones y se componen de una diáfisis y dos epífisis (p. ej., la tibia y los metacarpianos). La Figura 8.2 es una representación esquemática de un hueso largo cortado en sentido longitudinal a través de la diáfisis.
- **Huesos cortos**, que tienen sus tres dimensiones casi iguales (p. ej., los huesos del carpo).
- **Huesos planos**, que son delgados y anchos (p. ej., los huesos de la calota craneana y el esternón). Están formados por dos capas relativamente gruesas de tejido óseo compacto con una capa interpuesta de tejido óseo esponjoso.
- **Huesos irregulares**, que poseen una forma que no permite clasificarlos dentro de ninguno de los tres grupos anteriores; la forma puede ser compleja (p. ej., vértebras) o el hueso puede contener espacios aéreos o senos (p. ej., etmoides).

Los huesos largos tienen un cuerpo llamado **diáfisis** y dos extremos expandidos que reciben el nombre de **epífisis** (véase la Fig. 8.2). La superficie articular de la epífisis está cubierta de cartílago hialino. La porción dilatada del hueso que está entre la diáfisis y la epífisis se denomina **metáfisis** y se extiende desde la diáfisis hasta la línea epifisaria. Una gran cavidad ocupada por la médula ósea,

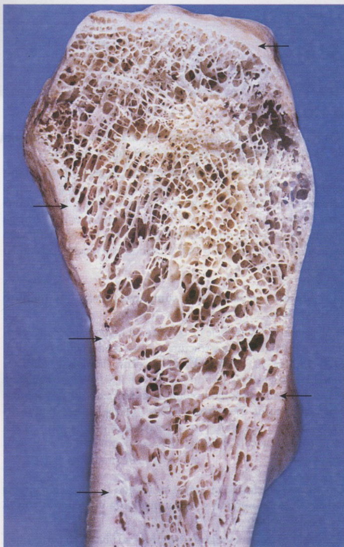


FIGURA 8.1 • **Epífisis de un hueso largo de adulto.** Esta foto muestra un corte longitudinal de la epífisis de un hueso largo. La porción más externa tiene una estructura maciza (*flechas*) y corresponde al hueso compacto (denso). El interior del hueso es de aspecto reticulado y corresponde al hueso esponjoso (trabeculado), que está formado por muchas trabéculas óseas anastomosadas entre las cuales hay un laberinto de espacios medulares intercomunicados.

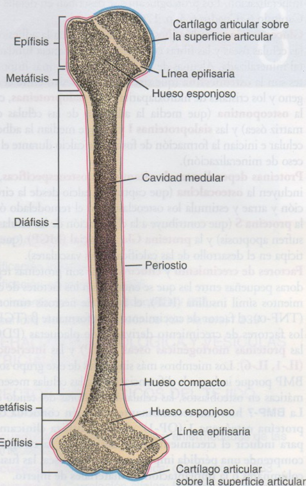


FIGURA 8.2 • **Estructura de un hueso largo típico.** La diáfisis de un hueso largo posee una amplia cavidad medular limitada por una gruesa pared de hueso compacto. La superficie interna del hueso compacto puede estar revestida por una cantidad pequeña de hueso esponjoso. Los extremos (o epífisis) proximal y distal del hueso largo se componen principalmente de tejido óseo esponjoso revestido por una delgada capa externa de hueso compacto. La *metáfisis* es la parte ensanchada que sirve de unión entre la diáfisis y las epífisis. Salvo por las superficies articulares, que están cubiertas de cartílago (articular) hialino, indicado aquí en *azul*, la superficie externa del hueso posee un revestimiento de tejido conjuntivo denso llamado periostio, que se indica en *rojo*.

que recibe el nombre de **cavidad medular**, forma la parte interna del hueso. En la diáfisis casi todo el espesor del hueso está formado por tejido óseo compacto; a lo sumo, sólo una cantidad pequeña de tejido óseo esponjoso rodea la cavidad medular. En las epífisis sucede lo contrario, dado que el hueso esponjoso es abundante y el tejido óseo compacto apenas forma una delgada cubierta externa (véase la Fig. 8.1).

Los huesos cortos poseen una fina corteza de tejido óseo compacto y en su interior hay tejido óseo esponjoso y espacios medulares. Estos huesos suelen formar articulaciones móviles con sus vecinos y, al igual que los huesos largos, poseen cartílago hialino en sus superficies articulares. El resto de la superficie externa del hueso está cubierto por una cápsula de tejido conjuntivo denso, el **periostio**.

■ ESTRUCTURA GENERAL DE LOS HUESOS

Superficie externa de los huesos

Los huesos están cubiertos de periostio, una vaina de tejido conjuntivo denso (fibroso) que contiene células osteoprogenitoras.

Los huesos están revestidos de **periostio** excepto en las regiones donde se articulan con otro hueso. En este último caso, la superficie articular está cubierta de cartílago. El periostio que tapiza un hueso en crecimiento activo se compone de una capa fibrosa externa (superficial) similar a otros tejidos conjuntivos densos y una capa más celular interna (profunda) que contiene las células osteoprogenitoras. Si no se está formando tejido óseo en la superficie del

hueso, la capa fibrosa es el componente principal del periostio y la capa interna o profunda no aparece bien definida. No obstante, con el estímulo adecuado, las relativamente pocas **células periósticas** que hay son capaces de sufrir mitosis y convertirse en osteoblastos.

Por lo general, las fibras colágenas del periostio son paralelas a la superficie del hueso y forman una cápsula. El carácter del periostio es diferente en los sitios donde los ligamentos y tendones se unen al hueso. Las fibras colágenas de estas estructuras se extienden directamente hacia el interior del tejido óseo formando un ángulo y se continúan con las fibras colágenas de la matriz extracelular ósea. Estas fibras se denominan **fibras de Sharpey**.

Los huesos que se articulan con huesos vecinos para permitir movimientos amplios lo hacen a través de articulaciones sinoviales (diartrosis).

Cuando un hueso se articula con otro, como en las **articulaciones sinoviales**, las superficies óseas que intervienen en la articulación se llaman **superficies articulares**. Las superficies articulares están cubiertas de cartílago hialino, también llamado **cartílago articular** por su ubicación y sus características funcionales. El cartílago articular está expuesto en la cavidad articular, dado que no posee ningún revestimiento de pericondrio. Los detalles del cartílago articular se comentan en el Capítulo 7 (p. 203) y en el Recuadro 8.1 (Correlación clínica: Enfermedades de las articulaciones).

Cavidades óseas

Las cavidades óseas están revestidas por endostio, una capa de células de tejido conjuntivo que contiene células osteoprogenitoras.

El **tejido que reviste** tanto el hueso compacto que limita la cavidad medular como las trabéculas del hueso esponjoso se conoce como **endostio**. El endostio no suele ser de más de una capa celular de espesor y consiste en células osteoprogenitoras que pueden diferenciarse en osteoblastos (células secretoras de matriz ósea) y células de revestimiento óseo. Con el microscopio, las células osteoprogenitoras son difíciles de distinguir de las células de revestimiento óseo. Ambas son de forma aplanada, con el núcleo alargado y características citoplasmáticas inespecíficas. A causa de su ubicación dentro de las cavidades óseas, con frecuencia reciben el nombre de **células endósticas**.

La cavidad medular y los espacios del hueso esponjoso contienen médula ósea.

La **médula ósea roja** se compone de células de las progenies hematopoyéticas en diferentes etapas evolutivas y una red de fibras y células reticulares que funcionan como una armazón de sostén para los vasos y las células en desarrollo. Conforme el niño crece, la cantidad de médula roja no aumenta en proporción con el crecimiento óseo. En etapas ulteriores del crecimiento y en el adulto, cuando el ritmo de producción de células sanguíneas disminuye, la cavidad medular está ocupada en su mayor parte por tejido adiposo y entonces se llama **médula ósea amarilla**. **En respuesta a estímulos adecuados, como una hemorragia grave, la médula amarilla puede convertirse otra vez en médula roja. En el adulto la médula roja está normalmente restringida en los espacios del hueso esponjoso de muy pocos sitios, como el esternón y las crestas ilíacas. Las muestras medulares óseas diagnósticas y la médula para los trasplantes se obtienen de estos sitios.**

Hueso maduro

El hueso maduro está compuesto por unidades estructurales llamadas osteonas (sistemas de Havers).

El hueso maduro está compuesto principalmente por unidades cilíndricas llamadas **osteonas** o **sistemas de Havers** (Fig. 8.3). Las osteonas consisten en **laminillas concéntricas** de matriz ósea alrededor de un conducto central, el **conducto de Havers (conducto osteónico)**, que contiene vasos y nervios. Los canalículos o conductillos que contienen las prolongaciones de los osteocitos en general se disponen siguiendo un patrón radial con respecto al conducto (Lámina 11, p. 244). El sistema de canalículos que se abre en el sistema de Havers sirve para el intercambio de sustancias entre los osteocitos y los vasos sanguíneos. Entre las osteonas hay restos de

• RECUADRO 8.1 Correlación clínica: enfermedades de las articulaciones

La inflamación de las articulaciones o **artritis** puede ser causada por muchos factores y puede producir grados variables de dolor y discapacidad por la respuesta patológica del cartílago articular ante la lesión.

El traumatismo simple de una articulación por un único incidente o por ataques repetidos puede dañar el cartílago articular en un grado tal que se calcifica y comienza a ser reemplazado por tejido óseo. Este proceso puede conducir a la **anquilosis**, o sea la fusión de los huesos que participan en la articulación con la consiguiente pérdida del movimiento. Las articulaciones del tobillo y de la rodilla en los corredores y en los jugadores de fútbol y las articulaciones de la muñeca y de los dedos en los intérpretes de instrumentos musicales de cuerda son especialmente vulnerables a este trastorno.

Las respuestas inmunitarias o los procesos infecciosos que afectan las articulaciones, como ocurre en la **artritis reumatoidea** o en la **tuberculosis**, también pueden lesionar los cartílagos articulares y producir dolor articular intenso y anquilosis progresiva. La cirugía de reemplazo de la articulación dañada por un dispositivo protésico con frecuencia alivia el dolor y restaura la movilidad articular en las personas con discapacidad significativa.

Otra causa común de lesión del cartílago articular es el depósito de cristales de ácido úrico en las articulaciones, en particular en las de los dedos de los pies y de las manos. Este trastorno se conoce como **artritis gotosa** o simplemente **gota**. La gota se ha vuelto más común por el uso muy difundido de los diuréticos tiazídicos en el tratamiento de la hipertensión arterial. En las personas con predisposición genética, la gota es el efecto colateral más frecuente de estos fármacos. La causa del dolor intenso e insoportable en la gota es el depósito de los filosos cristales de uratos en la articulación. La irritación también contribuye a la formación de depósitos calcáreos que deforman la articulación y limitan sus movimientos.

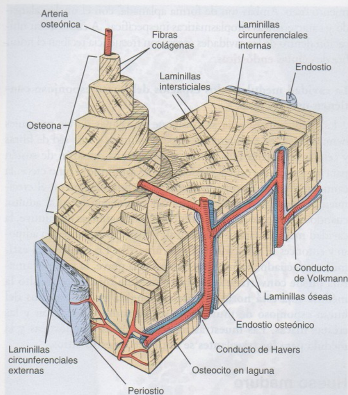


FIGURA 8.3 • **Diagrama tridimensional de un bloque de hueso compacto extraído de la diáfisis de un hueso largo.** Las laminillas concéntricas y el conducto de Havers que ellas rodean constituyen la osteona (o sistema de Havers). Uno de los sistemas de Havers de este diagrama se ha dibujado como una estructura cilíndrica alargada y escalonada que sobresale del plano superior del bloque. Concurren a su formación varias laminillas concéntricas que se han eliminado parcialmente para mostrar la orientación perpendicular de las fibras colágenas en las laminillas contiguas. Entre los sistemas de Havers hay laminillas intersticiales, que son restos de sistemas similares más antiguos que aparecen como consecuencia del remodelado óseo. En las superficies interna y externa del hueso compacto de este diagrama se ven laminillas adicionales (las laminillas circunferenciales internas y externas) que se distribuyen en capas gruesas. La laminilla circunferencial más interna está cubierta por una fina capa de endostio que se encuentra en contacto con la cavidad medular, mientras que la superficie externa del hueso tiene un revestimiento de periostio. En el interior de los conductos de Havers y de Volkmann se han dibujado ramas de las arterias nutricias acompañadas de venas pequeñas. Estas arterias también irrigan el periostio, el endostio y la médula ósea.

laminillas concéntricas antiguas que reciben el nombre de **laminillas intersticiales** (véase la Fig. 8.3). A causa de esta organización, el hueso maduro también se denomina **hueso laminillar**.

El eje longitudinal de una osteona suele ser paralelo al eje longitudinal del hueso. Las fibras colágenas de cada una de las laminillas concéntricas de una osteona son paralelas entre sí pero están orientadas en una dirección diferente a la que adoptan las fibras en las laminillas contiguas. Esta disposición le imparte a la superficie de corte del hueso laminillar un aspecto de madera terciada y le confiere una gran resistencia a la osteona.

El hueso laminillar también se encuentra en otros sitios fuera de la osteona. Las **laminillas circunferenciales** siguen la totalidad de las circunferencias interna y externa de la diáfisis de un hueso largo y se ven parecidas a los anillos de crecimiento de un árbol (véase la Fig. 8.3). Los **conductos de Volkmann (conductos perforantes)** son túneles en el hueso laminillar a través de los cuales pasan vasos sanguíneos y nervios desde las superficies perióstica y endóstica para alcanzar el conducto de Havers; también conectan los conductos de Havers entre sí (Lámina 11, p. 244). Suelen discurrir más o menos perpendiculares al eje longitudinal de las osteonas y del hueso (véase la Fig. 8.3). Los conductos de Volkmann no están rodeados por laminillas concéntricas, una característica fundamental para su identificación histológica.

El hueso esponjoso maduro tiene una estructura similar a la del hueso compacto maduro.

El **hueso esponjoso** maduro es de estructura semejante a la del hueso compacto maduro excepto que el tejido se distribuye formando **espículas** o **trabéculas** entre las cuales hay abundantes espacios medulares intercomunicados y de diversos tamaños. La matriz ósea es laminillar.

La irrigación sanguínea de la diáfisis de los huesos largos está dada principalmente por arterias que entran en la cavidad medular a través de los agujeros nutricios.

Los **agujeros nutricios** son orificios en el hueso a través de los cuales pasan vasos sanguíneos en su camino hacia la médula ósea. La mayor cantidad de agujeros nutricios está en la diáfisis y las epífisis (Fig. 8.4). Las arterias metafisarias suplementan la irrigación

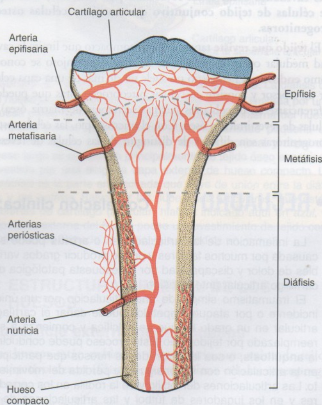


FIGURA 8.4 • **Diagrama de la irrigación de un hueso largo maduro.** La arteria nutricia y las arterias epifisarias se introducen en el hueso a través de agujeros nutricios que aparecen durante la embriogénesis como las vías de acceso para los vasos principales de los brotes periósticos. Las arterias metafisarias tienen su origen en los vasos periósticos que quedan incorporados en la metáfisis conforme el hueso aumenta su diámetro.

sanguínea del hueso. El drenaje venoso se produce por medio de venas que abandonan el hueso a través de los agujeros nutricios o a través del tejido óseo de la diáfisis y luego corren por el periostio.

Las **arterias nutricias** que irrigan la diáfisis y las epífisis aparecen durante la embriogénesis como los vasos principales de los brotes perióstícos. Las arterias metafisarias, en cambio, tienen su origen en vasos periósticos que quedan incorporados en la metáfisis durante el proceso de crecimiento, es decir, cuando el hueso crece en ancho.

La irrigación sanguínea del tejido óseo es esencialmente centrífuga.

La sangre que nutre el tejido óseo sale de la cavidad medular, atraviesa el hueso y luego lo abandona por medio de las venas periósticas; en consecuencia, el flujo es centrífugo. Con respecto a la nutrición misma del hueso, los conductos de Volkmann proveen la vía de entrada principal para los vasos que atraviesan el tejido óseo compacto. Los vasos sanguíneos de menor calibre se introducen en los conductos de Havers, donde se puede encontrar una arteriola y una vénula o sólo un capilar. Una irrigación de menor importancia es la que proviene de los vasos periósticos, que suelen irrigar sólo para la porción más externa del hueso compacto (véase la Fig. 8.4). El tejido óseo carece de vasos linfáticos y sólo el periostio posee drenaje linfático.

Hueso inmaduro

El tejido óseo que se forma primero en el esqueleto de un feto en desarrollo recibe el nombre de **hueso inmaduro**. Difiere del hueso maduro en varios aspectos (Fig. 8.5):

- El hueso inmaduro no exhibe un aspecto laminillar organizado. Por la disposición de sus fibras colágenas, esta variedad ósea se denomina **no laminillar**. El tejido óseo no laminillar también se conoce como **hueso entretejido** o **hueso fasciculado** debido a la disposición entrelazada de las fibras colágenas.
- El hueso inmaduro contiene una cantidad relativamente mayor de células por unidad de volumen que el hueso maduro.
- Las células del hueso inmaduro tienen la tendencia a distribuirse al azar, mientras que en el hueso maduro las células se orientan con su eje mayor paralelo a las laminillas.
- La matriz del hueso inmaduro posee más sustancia fundamental que la del hueso maduro. Además, la matriz del tejido óseo inmaduro se tiñe mejor con la hematoxilina, mientras que la matriz del hueso maduro se tiñe más intensamente con la eosina.

Aunque no resulta obvio en los cortes histológicos típicos (Fig. 8.6), el hueso inmaduro no se mineraliza completamente desde un principio, mientras que el hueso maduro sufre una mineralización secundaria prolongada. La mineralización secundaria del hueso maduro es evidente en las microrradiografías de preparados obtenidos por el método de desgaste, en las cuales se ve que los sistemas de Havers jóvenes están menos mineralizados que las osteonas más antiguas (véase la Fig. 8.22).

El hueso inmaduro se forma con una rapidez mayor que el maduro. Si bien el hueso maduro es claramente la forma ósea principal del adulto y el hueso inmaduro es típico del feto en desarrollo, con frecuencia aparecen en el adulto regiones de tejido óseo inmaduro, en especial donde el hueso se está remodelando. También es común encontrar hueso inmaduro en los alvéolos dentarios de la cavidad bucal del adulto y en los sitios donde los tendones se insertan en los huesos. Este hueso inmaduro de los alvéolos dentarios es el que hace posibles las correcciones ortodónticas incluso en los adultos.

CÉLULAS DEL TEJIDO ÓSEO

Como ya se mencionó, los tipos celulares que hay en el tejido óseo son cinco: células osteoprogenitoras, osteoblastos, osteocitos, células de revestimiento óseo y osteoclastos. Con excepción del osteoclasto, cada una de estas células puede considerarse una forma

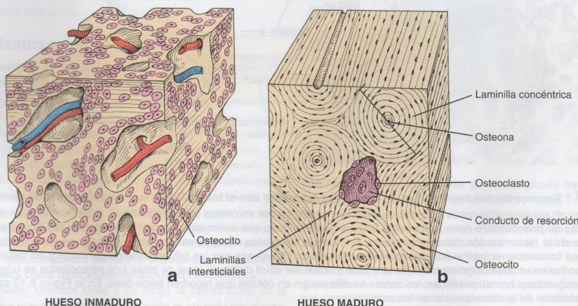
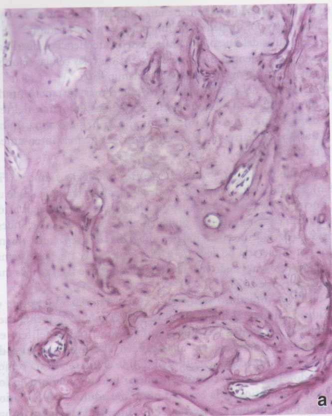


FIGURA 8.5 • Diagramas de hueso inmaduro y hueso maduro. El hueso inmaduro no tiene un aspecto laminillar organizado a causa de la disposición entrelazada de las fibras colágenas. Aquí, las células tienen la tendencia a distribuirse al azar, mientras que las células del hueso maduro se disponen siguiendo un modelo circular que es un reflejo de la estructura laminillar del sistema de Havers. Los conductos de resorción del hueso maduro orientan sus ejes longitudinales en la misma dirección que los conductos de Havers.



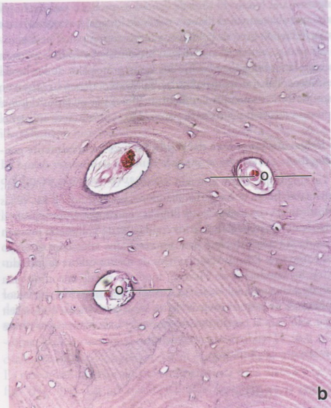


FIGURA 8.6 • Microfotografías de huesos inmaduro y maduro descalcificados. a. Hueso inmaduro descalcificado, teñido con H-E, en donde se ve la relación de las células con la matriz extracelular. El hueso inmaduro tiene más células y la matriz no se organiza en laminillas osteónicas. 130 ×. **b.** En este corte transversal de hueso compacto maduro descalcificado, teñido con H-E, aparecen varias osteonas (*O*) con sus laminillas concéntricas. Los conductos de Havers contienen vasos sanguíneos y tejido conjuntivo. Los osteocitos sufren una retracción considerable durante la técnica histológica de rutina, lo cual determina que sólo se vea su núcleo pequeño adosado a la pared de una laguna de aspecto vacío. El hueso maduro tiene menos osteocitos por unidad de volumen que el hueso inmaduro. Obsérvense las laminillas intersticiales ubicadas entre las osteonas vecinas. 160 ×.

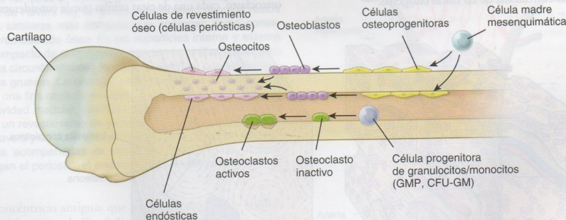


FIGURA 8.7 • Representación esquemática de las células asociadas con el hueso. Todas las células, excepto los osteoclastos, tienen su origen en células madre mesenquimáticas, las cuales se diferencian en células osteoprogenitoras, osteoblastos y, por último, osteocitos y células de revestimiento óseo. Las células de revestimiento óseo que están en las superficies externas del hueso son parte del periostio, de ahí la denominación *células periósticas*. En cambio, las células de revestimiento óseo ubicadas en las superficies internas del hueso con frecuencia reciben el nombre de células endósticas. Obsérvese que las células osteoprogenitoras y las células de revestimiento óseo tienen un aspecto microscópico semejante y suele ser difícil distinguir unas de otras. Los osteoclastos se originan a partir de células progenitoras hematopoyéticas, las cuales se diferencian en células que resorben tejido óseo. En la Figura 8.13 se ilustran los detalles específicos de la diferenciación de los osteoclastos.

diferenciada del mismo tipo celular básico (Fig. 8.7). Cada una sufre una transformación desde una forma más inmadura hacia una forma más madura en relación con la actividad funcional (crecimiento óseo). En cambio, el osteoclasto tiene su origen en una línea celular diferente y actúa en la resorción ósea, una actividad relacionada con el remodelado de los huesos.

Células osteoprogenitoras

La célula osteoprogenitora deriva de células madre mesenquimáticas.

La **osteogénesis**, el proceso de la formación del tejido óseo nuevo, es indispensable para la función ósea normal. Necesita una población renovable de **células osteoprogenitoras** (células precursoras de los osteoblastos), las cuales responden a estímulos moleculares que las transforman en células formadoras de tejido óseo. Las células osteoprogenitoras derivan de **células madre mesenquimáticas** de la médula ósea, que tienen la potencialidad de diferenciarse en muchos tipos celulares diferentes, incluidos los fibroblastos, los osteoblastos, los adipocitos, los condrocitos y las células musculares. La proteína fundamental que desencadena la diferenciación de las células osteoprogenitoras es un factor de transcripción llamado **factor fijador central alfa 1** (**CBFA1** = *core binding factor alpha-1*). Esta proteína estimula la expresión de genes característicos del fenotipo del osteoblasto. Como se mencionó en la página 219, las proteínas morfogénicas óseas (BMP) también desempeñan un papel en la diferenciación de los osteoblastos.

La célula osteoprogenitora es una célula en reposo que puede transformarse en un osteoblasto y secretar matriz ósea.

Las **células osteoprogenitoras** están en las superficies externas e internas de los huesos y también estarían en la microvasculatura que irriga el tejido óseo. Desde el punto de vista morfológico, comprenden las **células periósticas** que forman la capa más interna o profunda del periostio y las **células endósticas** que tapizan las cavidades medulares, los conductos de Havers (osteónicos) y los conductos de Volkmann (perforantes). En los huesos en crecimiento las células osteoprogenitoras aparecen aplanadas y contienen un núcleo alargado u ovoide pálido y un citoplasma acidófilo o ligeramente basófilo poco visible. Las microfotografías electrónicas permiten ver cisternas de retículo endoplasmático rugoso (RER) y ribosomas libres, como también un aparato de Golgi pequeño y otros orgánulos. La morfología de la célula osteoprogenitora concuerda con el hecho de que su estimulación la transforma en una célula secretora más activa, el osteoblasto.

Osteoblastos

El osteoblasto es la célula osteoformadora diferenciada que secreta matriz ósea.

Al igual que sus parientes cercanos, el fibroblasto y el condroblasto, el **osteoblasto** es una célula secretora versátil que retiene la capacidad de dividirse. Secreta tanto **colágeno tipo I** (que totaliza el 90% de la proteína ósea) como **proteínas de la matriz ósea**, que constituyen la matriz no mineralizada inicial, llamada **osteoide**. Las proteínas de la matriz ósea producidas por el osteoblasto incluyen: **proteínas fijadoras de calcio**, como la osteocalcina y la osteonectina; **glucoproteínas multiadhesivas**, como las sialoproteínas óseas I y II, la osteopontina y la trombospondina; varios **proteoglucanos** y sus aglomeraciones y **fosfatasa alcalina (ALP)**. Las concentraciones de ALP y osteocalcina circulantes se usan en clínica como indicadores de actividad osteoblástica.

El osteoblasto también tiene a su cargo la calcificación de la matriz. Parece que el proceso de calcificación es iniciado por el osteoblasto mediante la secreción hacia la matriz de las **vesículas matriciales**, pequeñas vesículas de entre 50 y 250 nm de diámetro que están limitadas por membrana y contienen gran cantidad de ALP. La secreción vesicular ocurre sólo durante el período en que la célula produce matriz ósea. La función de estas vesículas se comenta más adelante en este capítulo (p. 241).

Con el microscopio óptico se reconocen los osteoblastos por su forma cuboide o poliédrica y su distribución monoestratificada en la superficie donde se está formando tejido óseo (Fig. 8.8). Dado que la matriz recién sintetizada no se calcifica de inmediato, apenas se tiñe (si acaso lo hace) en comparación con la matriz madura mineralizada, capta bien la eosina. A causa de esta característica tintorial de la matriz neoformada, los osteoblastos parece que están separados del hueso por una banda clara, que corresponde al osteoide o matriz no mineralizada.

El citoplasma del osteoblasto es notablemente basófilo y el aparato de Golgi, por su tamaño, a veces se ve como una región clara junto al núcleo. Con la técnica de PAS (ácido peryódico-reactivo de Schiff) en el citoplasma se descubren pequeños gránulos de color rojo púrpura (gránulos PAS positivos) y con técnicas histoquímicas

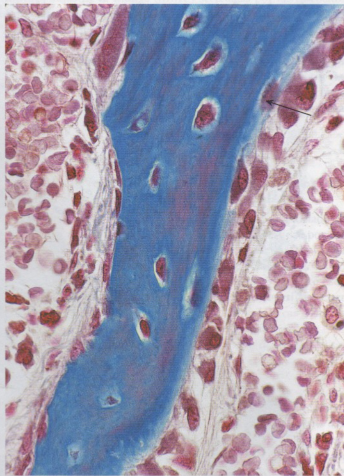


FIGURA 8.8 • Microfotografía de una espícula ósea en crecimiento teñida con la técnica de Mallory-Azan. Los osteocitos están incluidos en la matriz ósea de la espícula, que se ha teñido de *azul oscuro*. Estas células son metabólicamente activas y depositan la matriz ósea no mineralizada (osteoide). Varios osteoblastos están alineados sobre la superficie derecha de la espícula. Entre estas células y la espícula de tejido óseo calcificado hay una delgada capa de osteoide que se tiñe de *azul pálido*. Éste es el material de matriz no calcificado que producen los osteoblastos. Una de las células (*flecha*) está prácticamente rodeada por el osteoide que ha producido y, por ende, ahora puede llamarse *osteocito*. En la superficie izquierda de la espícula, del lado en el que ella no crece, hay osteoblastos inactivos. Estas células tienen núcleos aplanados y un citoplasma adelgazado. 550 ×.

adecuadas puede detectarse una reacción intensa de ALP asociada con la membrana celular.

A diferencia de los osteoblastos secretores que se ven donde hay depósito activo de matriz, los osteoblastos inactivos son células aplanadas o adelgazadas que revisten la superficie ósea. Estas células se parecen a las células osteoprogenitoras. Los osteoblastos responden a estímulos mecánicos para mediar los cambios en el crecimiento y el remodelado de los huesos. A medida que se deposita la matriz osteoide, el osteoblasto va quedando rodeado por ella y entonces se convierte en osteocito.

Las prolongaciones de los osteoblastos están comunicadas con las de otros osteoblastos y osteocitos por medio de uniones de hendidura (nexos).

Con el microscopio electrónico se ve que los osteoblastos poseen prolongaciones citoplasmáticas muy delgadas que se introducen en el osteoide producido por ellos a su alrededor y entran en contacto con las prolongaciones de osteocitos vecinos por medio de uniones de hendidura (nexos). Esta formación inicial de uniones entre un osteoblasto y los osteocitos contiguos (como así también entre osteoblastos contiguos) permite que las células vecinas dentro del tejido óseo se comuniquen.

El citoplasma del osteoblasto se caracteriza por una gran cantidad de RER y ribosomas libres (Fig. 8.9). Esto concuerda con su basofilia en la microscopia óptica, como así también con su función en la síntesis del colágeno y los proteoglucanos para la matriz extracelular. En el aparato de Golgi y en las regiones cercanas del citoplasma hay muchas vesículas con un contenido floculento formado,

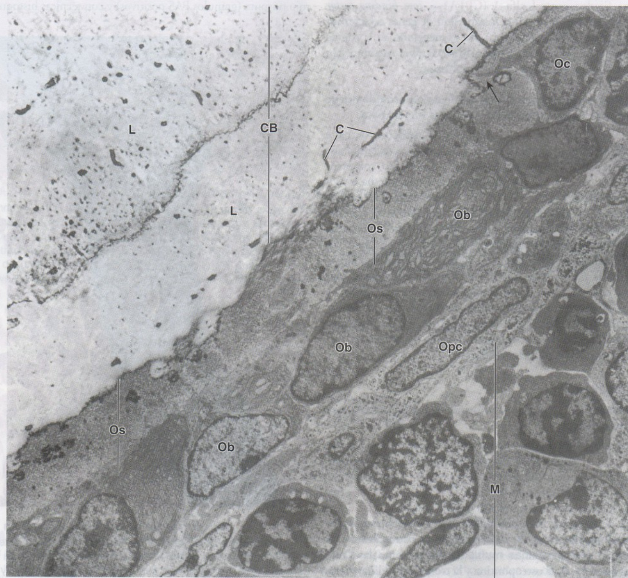


FIGURA 8.9 • Microfotografía electrónica de formación ósea activa. Esta micrografía electrónica muestra una superficie de crecimiento similar a la de la espícula ósea de la microfotografía óptica precedente (Fig. 8.8). En el ángulo inferior derecho se ve la cavidad medular (*M*) con sus células sanguíneas en desarrollo. Entre la médula y los osteoblastos (*Ob*) son visibles las células osteoprogenitoras (*Opc*), que tienen un núcleo alargado u ovoide. Los osteoblastos aparecen alineados a lo largo de la porción de crecimiento del hueso, que está cubierta por una capa de osteoide (*Os*). En esta misma región una de las células (ángulo superior derecho) incluida en el osteoide exhibe una prolongación pequeña (*flecha*). Esta célula, por estar completamente rodeada de osteoide, ahora puede llamarse osteocito (*Oc*). El resto de la microfotografía (arriba, a la izquierda) muestra la matriz ósea calcificada (*CB*). Dentro de la matriz hay canalículos (*C*) que contienen prolongaciones de osteocitos. El límite entre dos laminillas óseas contiguas (*L*) formadas previamente se ve como una línea oscura irregular. 9.000 ×.

según se cree, por precursores de la matriz. Estas vesículas corresponden a los gránulos PAS positivos de la microscopia óptica. Las vesículas matriciales, también producidas por el osteoblasto, parece que se originan por un mecanismo diferente, el cual consiste en la separación de evaginaciones esferoidales de la membrana plasmática que quedan libres en la matriz. Otros orgánulos celulares comprenden las mitocondrias bastoniformes abundantes, además de los cuerpos densos y los lisosomas ocasionales.

Osteocitos

El osteocito es la célula ósea madura y está encerrado en la matriz ósea que secretó antes como osteoblasto.

Una vez que el osteoblasto queda totalmente rodeado por osteoide o matriz ósea cambia su nombre por el de **osteocito** (véase la Fig. 8.8), la célula que ahora es responsable de mantener la matriz ósea. Una de las funciones de los osteocitos es la mecanotransducción, en la cual la célula responde a fuerzas mecánicas aplicadas al hueso. Estímulos mecánicos diferentes (p. ej., la falta de gravedad o el aumento de la carga mecánica) alteran no sólo la expresión génica sino también el mecanismo apoptótico celular. Los osteocitos pueden sintetizar matriz nueva y también participan en su degradación. Estos procesos contribuyen de manera importante a la homeostasis del calcio.

La muerte de los osteocitos por traumatismos (p. ej., una fractura), envejecimiento celular o apoptosis trae como consecuencia la resorción de la matriz ósea por actividad de los *osteoclastos*, seguida por reparación o remodelado del tejido óseo por actividad de los *osteoblastos*.

Cada osteocito ocupa un espacio, la **laguna** u **osteoplasto**, que se adapta a la forma de la célula. Los osteocitos extienden prolongaciones citoplasmáticas a través de canalículos en la matriz para establecer contacto con las prolongaciones de osteocitos vecinos y de células de revestimiento óseo del entorno mediante nexos (uniones de hendidura). Los osteocitos también pueden comunicarse en forma indirecta con osteoblastos, pericitos de los vasos sanguíneos y otras células óseas distantes por medio de la expresión de moléculas de señal diversas como son el óxido nítrico y los transportadores de glutamato. En los cortes teñidos con hematoxilina y eosina (H-E) no se disciernen los canalículos ni las prolongaciones que contienen. En los preparados de hueso realizados con el método de desgaste, en cambio, los canalículos son bien visibles (Lámina 11, p. 244). Los osteocitos típicamente son más pequeños que sus precursores a causa de la cantidad reducida de citoplasma perinuclear. Con frecuencia, en los preparados microscópicos de rutina, la célula está muy distorsionada por la retracción y otros artefactos, producto de la descalcificación de la matriz antes de realizar los cortes del hueso. En estos casos el núcleo puede ser el único elemento destacable. En muestras bien conservadas los osteocitos exhiben menos basofilia citoplasmática que los osteoblastos, pero son pocos los detalles adicionales que pueden verse (Lámina 12, p. 246).

Con el microscopio electrónico se reconocen variaciones en el estado funcional de los osteocitos. En efecto, hay indicios histológicos y microrradiológicos (p. ej., aumento del tamaño de las lagunas y disminución de la radiodensidad) acerca de la capacidad de los osteocitos de modificar la matriz ósea circundante. Se han descrito tres estados funcionales para los osteocitos, cada uno de ellos con una morfología característica:

- **Osteocitos latentes**, que tienen escasez de RER y un aparato de Golgi muy reducido (Fig. 8.10a). Bien adosada a su membrana celular se ve una lámina osmiófila que corresponde a matriz calcificada madura.
- **Osteocitos formativos**, que exhiben indicios de formación de matriz y presentan ciertas características similares a las de los osteoblastos. Por consiguiente, el RER y el aparato de Golgi son más abundantes y se observa osteoide en el espacio pericelular dentro de la laguna (Fig. 8.10b).
- **Osteocitos resortivos**, al igual que los osteocitos formativos, contienen una gran cantidad de cisternas del retículo endoplasmático y un aparato de Golgi bien desarrollado. Además, los lisosomas son bien visibles (Fig. 8.10c).

La función "resortiva" del osteocito no está definida con precisión y su sustento principal es el hecho de que el espacio pericelular carece de fibrillas colágenas y puede contener un material floculento que parece un producto de degradación. Estos hallazgos podrían explicarse por la degradación enzimática del colágeno por las **metaloproteinasas de la matriz (MMP)** secretadas por los osteocitos. En condiciones experimentales se ha demostrado que una carga reducida sobre el hueso inicia la expresión de mRNA de MMP en el osteocito. **La degradación ósea por las MMP se denomina osteólisis osteocítica. El concepto actual acerca de la osteólisis osteocítica es que la función lítica de los osteocitos no está relacionada con el remodelado de la matriz ósea sino con el mantenimiento adecuado de las concentraciones sanguíneas del calcio.**

Células de revestimiento óseo

Las células de revestimiento óseo derivan de los osteoblastos y tapizan el tejido óseo que no se está remodelando.

En los sitios en los que no se está produciendo remodelado del tejido óseo maduro, las superficies óseas están revestidas por una capa de células aplanadas con citoplasma muy adelgazado y orgánulos escasos más allá de la región perinuclear (véase la Fig. 8.11a). Estas células se llaman simplemente **células de revestimiento óseo**. Las células de revestimiento óseo ubicadas en las superficies externas del hueso reciben el nombre de **células periósticas** y las que tapizan las superficies internas con frecuencia se denominan **células endósticas** (véase la Fig. 8.7). En los sitios en donde las prolongaciones de las células de revestimiento óseo entran en contacto entre sí hay uniones de hendidura o nexos (Fig. 8.11b). Las células de revestimiento óseo constituyen una población celular que deriva de los osteoblastos. También se cree que intervienen en el mantenimiento y la nutrición de los osteocitos incluidos en la matriz ósea subyacente y que regulan el movimiento del calcio y el fosfato desde la sangre hacia el hueso y desde el hueso hacia la sangre. Estas nociones provienen de la observación de que las prolongaciones citoplasmáticas de las células de revestimiento óseo se extienden dentro de canalículos en la matriz ósea contigua (véase la Fig. 8.11b) y se comunican a través de nexos con las prolongaciones de los osteocitos. En estos aspectos las células de revestimiento óseo se parecen un poco a los osteocitos.

Osteoclastos

La función del osteoclasto es la resorción ósea.

Los **osteoclastos** son células multinucleadas grandes que aparecen en los sitios donde ocurre resorción ósea. Están apoyados directamente sobre la superficie ósea en proceso de resorción (Fig. 8.12). Como consecuencia de la actividad del hueso, por debajo del oste-

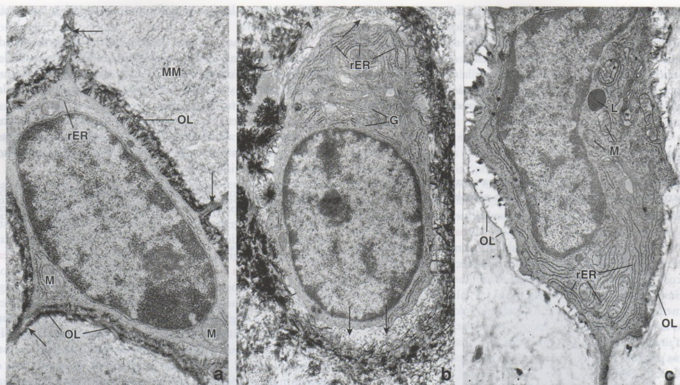


FIGURA 8.10 • **Microfotografías electrónicas de osteocitos en tres estados funcionales diferentes. a.** Osteocito relativamente latente que sólo contiene unas pocas cisternas de RER y mitocondrias (*M*) escasas. La célula ocupa prácticamente toda la laguna en la que se encuentra; las *flechas* señalan los sitios donde las prolongaciones citoplasmáticas se extienden dentro de canalículos. La mayor parte de los cristales de hidroxiapatita han desaparecido de la matriz, que habitualmente está mineralizada (*MM*), pero todavía pueden verse algunos en el espacio pericelular. Los cristales de hidroxiapatita ocultan las otras sustancias del espacio pericelular. La banda oscura que marca los límites de la laguna es la lámina osmiófila (*OL*). 25.000 ×. **b.** Osteocito formativo que contiene más cantidad de RER y un aparato de Golgi (*G*) más grande. De igual importancia es la presencia de una pequeña cantidad de osteoide en el espacio pericelular dentro de la laguna. En el osteoide se ven las siluetas de fibrillas colágenas (*flechas*) aún no mineralizadas. La laguna de los osteocitos formativos no está limitada por una lámina osmiófila. 25.000 ×. **c.** Osteocito resortivo que posee una cantidad abundante de RER, un gran aparato de Golgi, mitocondrias (*M*) y lisosomas (*L*). El espacio pericelular carece de fibrillas colágenas y puede contener un poco de material floculento. La laguna de los osteocitos resortivos está limitada por una lámina osmiófila (*OL*) menos obvia. 25.000 ×.

oclasto, se forma una excavación poco profunda llamada **bahía** o **laguna de resorción (laguna de Howship)**. La célula no sólo es obvia por su gran tamaño sino también por su eosinofilia notable. Por la gran cantidad de lisosomas que contiene, con técnicas histoquímicas, también muestra una reacción intensa para la fosfatasa ácida. **Una de estas enzimas, la fosfatasa ácida resistente al tartrato (TRAP), que pesa 35 kDa y contiene hierro, se usa en clínica como indicadora de la actividad y de la diferenciación de los osteoclastos.**

Los osteoclastos derivan de la fusión de células progenitoras hematopoyéticas mononucleares bajo el efecto de citocinas múltiples.

A diferencia de lo que se creía antes, los **osteoclastos** no están emparentados con los osteoblastos sino que derivan de la fusión de células progenitoras hematopoyéticas mononucleares, a saber, **células progenitoras de granulocitos/macrófagos (GMP, CFU-GM)**, que dan origen a los linajes de granulocitos y de monocitos (véase la Fig. 10.16). La formación de los osteoclastos ocurre en asociación estrecha con células de la estroma de la médula ósea. Estas células secretan citocinas indispensables para la diferenciación tanto de los osteoclastos como de los macrófagos a partir de células GMP. Ejemplos de estas citocinas son el factor estimulante de colonias de monocitos (M-CSF), el TNF y varias interleucinas. En un principio las células predestinadas a convertirse en osteoclastos (precursores osteoclásticos) expresan dos factores de transcripción importantes, **c-fos** y **NFκB**; luego, una molécula receptora llamada **RANK** (***receptor activator of nuclear factor κ B*** = receptor activador del factor nuclear κ B) se expresa en su superficie. El receptor RANK interacciona con la **molécula ligando de RANK (RANKL)** producida por las células de la estroma y expresada en la superficie de ellas (Fig. 8.13). El **mecanismo de señalización RANK-RANKL** es indispensable para la diferenciación y la maduración de los osteoclastos. **De modo alternativo, durante la inflamación, los linfocitos T activados pueden producir moléculas de RANKL tanto unidas a membrana como solubles. En consecuencia, los procesos inflamatorios pueden estimular la resorción ósea mediada por osteoclastos.** Esta vía puede ser bloqueada por la **osteoprotegerina (OPG)**, que funciona como receptor "señuelo" para RANKL. La falta de ligando disponible afecta el mecanismo de señalización RANK-RANKL y actúa como un inhibidor poderoso de la formación de los osteoclastos. Los osteoblastos son los productores principales de la OPG, la cual es regulada por muchos reguladores metabólicos óseos como la IL-1, el TNF, el TGF-β, la vitamina D y la prostaglandina E_2. Estudios recientes indican que las sustancias que promueven la diferenciación osteoclástica y la resorción

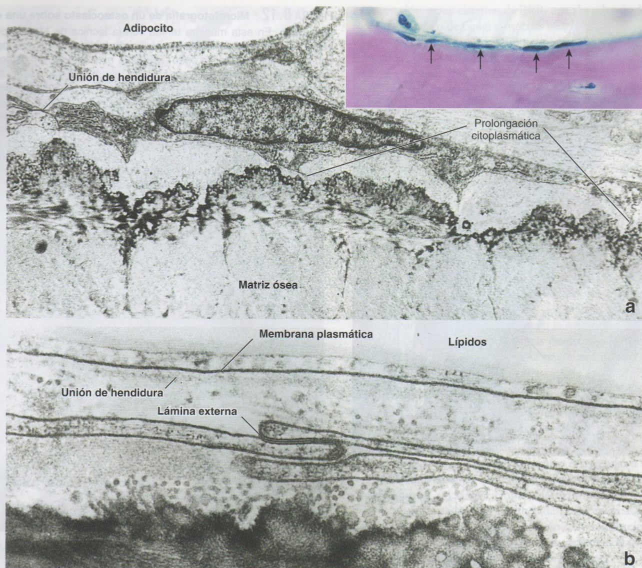


FIGURA 8.11 • **Microfotografías electrónicas de células de revestimiento óseo. a.** El citoplasma de una célula de revestimiento óseo ubicada en la superficie de una trabécula de hueso maduro está muy adelgazado y contiene poca cantidad de RER y ribosomas libres. Entre dos células contiguas se ve un nexo (unión de hendidura). Además, las prolongaciones citoplasmáticas que atraviesan la matriz ósea no mineralizada (osteoide) son bien visibles. En la foto también aparece un adipocito de la médula ósea. 8.900 × (Miller SC, Bowman BM, Smith JM, Jee WS. Characterization of endosteal bone-lining cells from fatty marrow bone sites in adult beagles. Anat Rec 1980; 198:163-73. Reproducido con autorización). **Rectángulo en color.** Microfotografía óptica de gran aumento de una trabécula ósea similar, teñida con H-E, que se muestra con fines de orientación. Las células de revestimiento óseo (células endósticas) en la superficie de la trabécula están señaladas por las *flechas.* 350 ×. **b.** Microfotografía electrónica de parte del citoplasma de dos células de revestimiento óseo vistas con gran aumento. La unión de hendidura se ve bien en donde las dos células entran en contacto estrecho. En la parte superior de la foto aparece parte de un adipocito; son muy obvios sus lípidos, su delgado reborde de citoplasma, su membrana plasmática y su lámina externa. 27.000 ×.

ósea actúan a través del sistema OPG/RANKL en la médula ósea. **Tanto OPG como RANKL se detectan en una forma libre en la sangre y sus concentraciones pueden medirse con fines diagnósticos y para verificar la eficacia del tratamiento en muchas enfermedades óseas.**

Los osteoclastos de formación reciente sufren un proceso de activación para convertirse en células capaces de realizar la resorción ósea.

El **osteoclasto** neoformado tiene que activarse para poder realizar la resorción ósea. Durante este proceso sufre una polarización muy bien definida. Cuando resorben hueso en forma activa, los osteoclastos exhiben tres regiones especializadas:

- **Borde festoneado** (o borde desflecado), que es la porción de la célula en contacto directo con el hueso. Contiene muchos repliegues profundos de la membrana plasmática que forman estructuras del tipo de las microvellosidades y están encargados de aumentar la extensión de la superficie para la exocitosis de las enzimas hidrolíticas y la secreción de protones por las bombas protónicas dependientes de ATP, al igual que para la endocitosis de los productos de degradación y los detritos óseos. El borde fes-

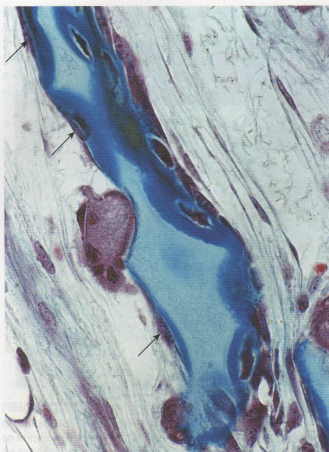


FIGURA 8.12 • Microfotografía de un osteoclasto sobre una espícula ósea. En esta muestra teñida con la técnica de Mallory puede verse una espícula de cartílago calcificado (coloreada de *azul pálido*) con una cubierta de tejido óseo (teñido de *azul oscuro*). Un osteoclasto en el lado izquierdo de la espícula ha resorbido tejido óseo y ahora está en una depresión (laguna de Howship) de la superficie espicular. La estrecha zona clara que hay entre el osteoclasto y la espícula corresponde al borde festoneado de la célula. Las *flechas* en la superficie que no crece señalan el citoplasma de las células de revestimiento óseo (células osteoprogenitoras) inactivas. Por el contrario, en el lado opuesto de la espícula se está formando tejido óseo, como lo delata la presencia de osteoblastos activos en esta superficie y de osteocitos rodeados de matriz neoformada justo debajo. 550 ×.

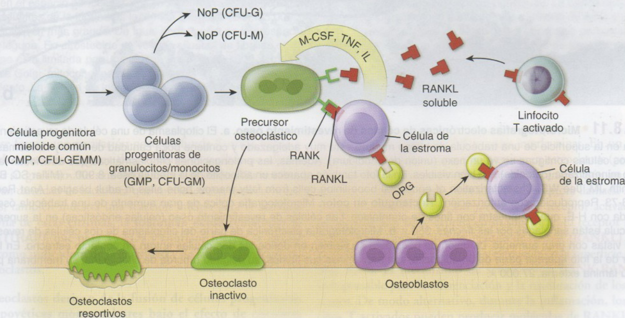


FIGURA 8.13 • El origen de los osteoclastos. Los osteoclastos derivan de la fusión de *células progenitoras de granulocitos/monocitos* (*GMP, CFU-GM*), que provienen de células progenitoras mieloides comunes multipotenciales (*CMP, CFU-GEMM*). Las células GMP también dan origen a los linajes de granulocitos y monocitos en la forma de las células progenitoras de neutrófilos (*NoP, CFU-G*) y progenitoras de monocitos (*MoP, CFU-M*). La formación de los osteoclastos ocurre en asociación estrecha con las células de la estroma de la médula ósea que secretan factor estimulante de colonias de monocitos (*M-CSF*), factor de necrosis tumoral (*TNF*) y varias interleucinas (*IL*). Los precursores osteoclásticos expresan *c-fos*, *NFκB* y moléculas receptoras llamadas *RANK* (*receptor activador del factor nuclear κ B*). La señal generada por la interacción del receptor RANK con la *molécula ligando de RANK* (*RANKL*) es indispensable para la diferenciación y la maduración de los osteoclastos. Durante la inflamación, los linfocitos T producen moléculas RANKL tanto solubles como unidas a membrana, lo cual aumenta la resorción ósea. La *osteoprotegerina* (*OPG*) puede bloquear estos mecanismos. Obsérvese que los linfocitos T activados pueden estimular la formación de osteoclastos mediante la producción de moléculas RANKL tanto unidas a membrana como solubles.

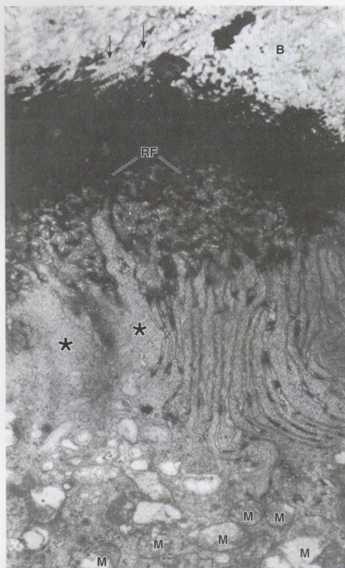


FIGURA 8.14 • Microfotografía electrónica de un osteoclasto. Esta microfotografía muestra un segmento de la superficie de un hueso (*B*) y una porción de un osteoclasto que está en contacto estrecho con el tejido óseo que ha sufrido una digestión parcial. En el frente de resorción (*RF*) el osteoclasto exhibe numerosos repliegues de la membrana plasmática. Cuando se ven con el microscopio óptico, estos repliegues aparecen como un borde festoneado. Si el plano de corte es perpendicular a los repliegues (*asteriscos*), entonces se ve una amplia extensión de citoplasma no especializado. El citoplasma del osteoclasto contiene una abundancia de mitocondrias (*M*), muchos lisosomas (*L*) y un aparato de Golgi prominente, todos los cuales están vinculados desde el punto de vista funcional con la resorción y la degradación de la matriz ósea. En la parte superior de la foto se ven algunas fibrillas colágenas; las *flechas* señalan los sitios en los que son visibles las bandas transversales con una periodicidad de 68 nm. 10.000 ×.

toneado se tiñe con menos intensidad que el resto de la célula y con frecuencia aparece como una banda pálida contigua al tejido óseo en proceso de resorción (véase la Fig. 8.12). Con el microscopio electrónico, los cristales de hidroxiapatita de la matriz ósea se ven entre los repliegues del borde festoneado (Fig. 8.14). En el citoplasma, muy cerca del borde festoneado, hay una gran cantidad de mitocondrias y lisosomas. Los núcleos están típicamente en la parte de la célula más alejada de la superficie ósea. En esta misma región se ven cisternas de RER, una abundancia de dictiosomas del aparato de Golgi y muchas vesículas.

- **Zona clara** (zona de sellado), un perímetro de citoplasma anular contiguo al borde festoneado que delimita más o menos la superficie ósea en resorción. En esencia, la zona clara es un compartimiento a la altura del borde festoneado donde ocurre la resorción y la degradación de la matriz. Contiene microfilamentos (de actina) abundantes, pero básicamente carece de orgánulos. Los microfilamentos se hallan organizados en una estructura anular que está rodeada en ambos lados por proteínas de unión a la actina, como la vinculina y la talina (Fig. 8.15). La membrana plasmática a la altura de la zona clara contiene **moléculas de adhesión célula-matriz extracelular** que tienen a su cargo la formación de un sello apretado entre la membrana celular y la matriz ósea mineralizada. Varias clases de receptores integrínicos (p. ej., receptor $\alpha_V\beta_3$ para vitronectina, receptor $\alpha_2\beta_1$ para colágeno o receptor $\alpha_V\beta_1$) contribuyen a mantener el sello.
- **Región basolateral**, que interviene en la exocitosis del material digerido (véase la Fig. 8.15). Las vesículas de transporte con material óseo degradado que sufrió endocitosis a la altura del borde festoneado se fusionan aquí con la membrana celular para liberar su contenido. Dentro de estas vesículas se ha encontrado TRAP, lo cual señala su papel en la fragmentación del material incorporado por endocitosis.

Los osteoclastos resorben el tejido óseo mediante la liberación de protones e hidrolasas lisosómicas hacia el microambiente restringido del espacio extracelular.

Algunas de las vesículas del **osteoclasto**, si no casi todas, son lisosomas. Su contenido se libera en el espacio extracelular a la altura de las hendiduras que hay entre los repliegues citoplasmáticos del borde festoneado, un claro ejemplo de **enzimas lisosómicas** que actúan fuera de la célula. Una vez liberadas, estas enzimas hidrolíticas, entre las que se encuentran la **catepsina K** (una cisteína proteasa) y las **metaloproteinasas de la matriz**, degradan el colágeno y otras proteínas de la matriz ósea.

No obstante, antes de que pueda producirse la digestión, la matriz ósea tiene que ser descalcificada por medio de la acidificación de la superficie del hueso, lo cual inicia la disolución del mineral. El citoplasma del osteoclasto contiene **anhidrasa carbónica II**, que produce ácido carbónico (H_2CO_3) a partir de dióxido de carbono y agua. A continuación, el ácido carbónico se disocia en bicarbonato (HCO_3^-) y un protón (H^+). Con la ayuda de **bombas protónicas dependientes de ATP**, los protones se transportan a través del borde festoneado, lo cual genera un pH bajo (4 o 5) en el microambiente de la bahía de resorción. Este medio ácido local creado en el espacio extracelular entre el hueso y el osteoclasto está protegido por la zona clara. La electroneutralidad de la membrana del borde festoneado es facilitada por **canales de cloro** acoplados a las **bombas de protones** (véase la Fig. 8.15). El exceso de bicarbonato se elimina por intercambio pasivo con iones de cloro mediante **proteínas intercambiadoras de cloro y bicarbonato** que están ubicadas en la membrana basolateral.

El medio ácido inicia la degradación del componente mineral del hueso (principalmente hidroxiapatita) para convertirlo en iones de calcio, fosfatos inorgánicos solubles y agua. Cuando se completa la resorción del tejido óseo en cuestión, los osteoclastos sufren apoptosis. Estudios recientes indican que muchos fármacos utilizados para inhibir la resorción ósea en la osteoporosis (p. ej., bisfosfonatos y estrógenos) promueven la apostosis osteoclástica (Recuadro 8.2).

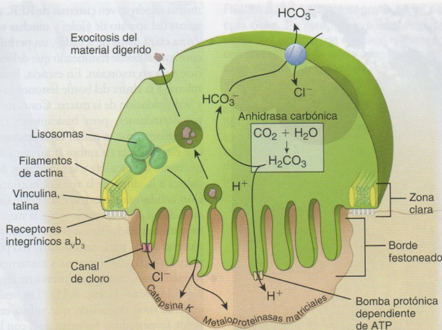


FIGURA 8.15 • Representación esquemática de un osteoclasto. En este diagrama se ilustra la estructura del osteoclasto con sus tres regiones: borde festoneado, zona clara y región basolateral. Obsérvese que la zona clara contiene una abundancia de microfilamentos organizados en una estructura anular rodeada en ambos lados por proteínas de unión a la actina, como la vinculina y la talina. La membrana celular en la región de la zona clara contiene moléculas de adhesión célula-matriz extracelular (integrinas) que forman un sello apretado entre la membrana plasmática y la matriz ósea mineralizada. En el texto se describen los mecanismos para el transporte de protones y cloro.

La función fagocítica de los osteoclastos es regulada por muchos factores.

A la altura del borde festoneado también hay abundantes fositas (cavéolas) y vesículas con cubierta, lo cual indica actividad endocítica. Los osteoclastos aparecen en los sitios en donde se produce remodelado óseo (el proceso de remodelado se comenta con más detalles un poco más adelante). Así, en los sitios donde las osteonas están siendo alteradas o donde el hueso está sufriendo cambios durante el proceso de crecimiento, los osteoclastos son relativamente abundantes.

Un aumento en la concentración de **hormona paratiroidea (PTH)** promueve la resorción ósea y ejerce un efecto demostrable sobre la actividad osteoclástica, además de su ya comentado efecto sobre los osteocitos. En cambio, la **calcitonina** secretada por las células parafoliculares de la glándula tiroides tiene un efecto opuesto compensador y reduce la actividad de los osteoclastos. La PTH también tiene un efecto anabólico sobre el hueso, ya sea a través de un efecto estimulador directo sobre los osteoblastos o en forma indirecta a través de un mecanismo que requiere que aumente la actividad de los osteoclastos. Por ejemplo, la PTH estimularía la osificación en forma directa mediante el aumento de la producción local de IGF-I u otros factores de crecimiento estimuladores óseos.

Otras moléculas que desempeñan un papel importante en la regulación de la actividad osteoclástica son la catepsina K, la anhidrasa carbónica II y las proteínas de las bombas protónicas (codificadas por el gen TCIRG1). **La deficiencia de estas proteínas causa osteopetrosis, una enfermedad congénita caracterizada por el aumento de la densidad ósea y defectos de la función osteoclástica. En las personas con osteopetrosis los osteoclastos no funcionan en forma adecuada y esto determina que los huesos aparezcan densos en las radiografías; sin embargo, en realidad son muy frágiles y se fracturan con facilidad.**

OSIFICACIÓN

La formación del hueso tradicionalmente se clasifica en endocondral e intramembranosa.

La distinción entre desarrollo óseo endocondral e intramembranoso radica en si un modelo cartilaginoso sirve como precursor óseo (**osificación endocondral**) o si el hueso se forma por un método más simple sin la intervención de un cartílago precursor (**osificación intramembranosa**). Los huesos de los miembros y los del esqueleto axial que soportan peso (p. ej., las vértebras) se desarrollan por osificación endocondral. Los huesos planos del cráneo y de la cara, la mandíbula y la clavícula se forman por osificación intramembranosa.

La existencia de dos tipos distintos de osificación no significa que el hueso o tejido óseo definitivo sea de membrana o endocondral. Estos nombres *sólo* hacen alusión al mecanismo inicial por el cual se ha formado el hueso. Como consecuencia del remodelado que ocurre con posterioridad, el tejido óseo que inicialmente fue depositado por osificación endocondral o intramembranosa se reemplaza en corto tiempo. El tejido óseo de reemplazo crece por aposición sobre el hueso preexistente y es idéntico en ambos casos. Aunque se considera que los huesos largos se forman por osificación endocondral, en su desarrollo continuo se verifica una histogénesis de hueso endocondral pero también una histogénesis de hueso intramembranoso, este último producto de la actividad del tejido perióstico (membrana perióstica).

• RECUADRO 8.2 Correlación clínica: osteoporosis

La **osteoporosis**, que literalmente significa huesos porosos, es la enfermedad ósea más común y se caracteriza por una disminución progresiva de la densidad normal de los huesos acompañada por el deterioro de su microarquitectura. Su causa es un desequilibrio entre la resorción ósea mediada por osteoclastos y la formación ósea mediada por osteoblastos y sus consecuencias son disminución de la masa ósea, aumento de la fragilidad de los huesos y un riesgo mayor de sufrir fracturas. En las personas sanas la actividad osteoclástica es regulada principalmente por la PTH y en menor medida por la IL-1 y el TNF. Además, la diferenciación de los precursores de los osteoclastos se encuentra bajo la influencia del M-CSF y la IL-6. Las hormonas femeninas conocidas como *estrógenos* (en especial el estradiol) inhiben la formación de estas citocinas y, por ende, limitan la actividad de los osteoclastos. En las mujeres posmenopáusicas, en quienes las concentraciones de estrógenos están reducidas, la secreción de estas citocinas aumenta y produce una actividad mayor de los osteoclastos, lo cual conduce a una intensificación de la resorción ósea. La osteoporosis es una *enfermedad que se calcula que afecta a unos 75 millones de* personas en los Estados Unidos, Europa y Japón, incluido un tercio de las mujeres posmenopáusicas y la mayor parte de la población de edad avanzada. Es la causa de más de 1,3 millones de fracturas anuales en los Estados Unidos.

Hay tres tipos generales de osteoporosis:

1. **Osteoporosis primaria tipo I**, que ocurre en las mujeres posmenopáusicas. Dado que este tipo aparece en una etapa más temprana de la vida que la enfermedad del tipo II, su efecto en el largo plazo suele ser más grave que el de la osteoporosis que se adquiere en un momento más avanzado de la vida.
2. **Osteoporosis primaria tipo II**, que ocurre en personas mayores, en su séptima u octava década de vida, y es la causa principal de morbilidad importante y pérdida funcional en este grupo de edades.
3. **Osteoporosis secundaria**, que surge como resultado del tratamiento con fármacos (p. ej., corticosteroides) o de procesos patológicos que pueden afectar el remodelado óseo, incluida la desnutrición, la inmovilización prolongada, la falta de gravedad (p. ej., en los viajes espaciales) y las osteopatías metabólicas (p. ej., hiperparatiroidismo, metástasis de cánceres).

El hueso osteoporótico tiene una estructura histológica normal pero hay menos masa hística (Fig. F8.2.1). Esto resulta en huesos debilitados que son más propensos a las fracturas incluso después del traumatismo más leve. Las fracturas de la cabeza y el cuello del fémur (que por lo general reciben el nombre de *fracturas de cadera*), las fracturas de la muñeca y las fracturas por compresión vertebral son lesiones comunes que con frecuencia incapacitan y confinan a una persona mayor en una silla de ruedas. Las personas que sufren fracturas tienen un riesgo mayor de muerte, no en forma directa por causa de la fractura sino debido a las complicaciones de la hospitalización por la inmovilización y el aumento del riesgo de padecer neumonía, trombosis pulmonar y embolias.

El tratamiento tradicional de las personas con osteoporosis comprende una mejora de la dieta con suplementos de vitamina D y calcio y ejercicio moderado para ayudar a frenar la pérdida ósea adicional. Además de la dieta y el ejercicio se utiliza el tratamiento farmacológico orientado a desacelerar la resorción ósea.

Hasta hace poco el tratamiento de elección en las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis era la **terapia de reemplazo hormonal** con estrógenos y progesterona. Se sabe que los estrógenos retrasan la resorción ósea y, por ende, disminuyen la pérdida ósea. Los resultados de la *Women's Health Initiative* (Iniciativa de Salud Femenina) han demostrado que la terapia de reemplazo hormonal en efecto puede reducir el riesgo de sufrir fracturas; sin embargo, causa un aumento del riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares adversas y también un riesgo mayor de adquirir cáncer mamario.

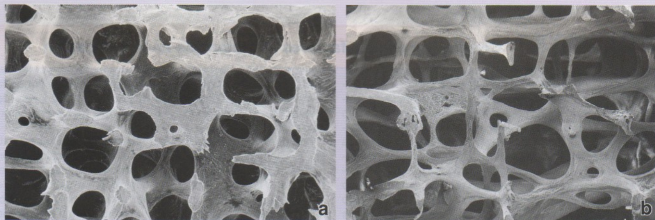


FIGURA F8.2.1 • **Microfotografía electrónica de barrido de hueso trabecular. a.** Esta imagen muestra un corte de hueso trabecular obtenido de un cuerpo vertebral de una persona sana. **b.** Esta muestra se obtuvo de un cuerpo vertebral de una mujer anciana y permite comprobar signos importantes de osteoporosis. Compárese el patrón de la arquitectura trabecular en la osteoporosis y en el hueso vertebral normal (gentileza del Dr. Alan Boyd).

(Continúa)

• RECUADRO 8.2 Correlación clínica: osteoporosis (Cont.)

Los **moduladores selectivos de los receptores de estrógenos** (**SERM** = *selective estrogen receptor modulators*), como el raloxifeno, están reemplazando poco a poco la terapia estrogénica. Este grupo de agentes farmacológicos se une a los receptores de estrógenos y actúa como un agonista estrogénico (que simula la acción de los estrógenos) en el hueso; en otros tejidos bloquea la acción del receptor de estrógenos (y actúa como un antagonista de los estrógenos). La terapia con SERM tiene el mismo efecto beneficioso que los estrógenos sobre el tejido óseo pero no causa los mismos efectos adversos que éstos en otros tejidos (como el aumento del riesgo de adquirir cáncer mamario). Asimismo, otras terapias no estrogénicas comprenden los **bifosfonatos** (p. ej., alendronato o risedronato) que inhiben la actividad osteoclástica mediante la inducción de la apoptosis de los osteoclastos.

La terapia hormonal en la osteoporosis comprende el uso de la **hormona paratiroidea humana recombinante** (p. ej., teriparatida) que tiene la misma acción fisiológica sobre el hueso y los riñones que la hormona natural. Promueve la formación ósea mediante el aumento de la actividad osteoblástica y mejora el espesor del hueso trabecular.

Tratamientos nuevos que tienen como diana las moléculas RANK, RANKL y OPG, las cuales controlan el desarrollo, la predestinación, la diferenciación y la función de las células del linaje osteoclástico se están estudiando actualmente en ensayos clínicos. Estos tratamientos incluyen moléculas de **anticuerpos monoclonales neutralizantes contra RANKL** (denosumab) que se ha demostrado que reducen la cantidad de osteoclastos en diferenciación por inhibición de su activación y su supervivencia, con lo cual se impide la resorción ósea.

Osificación intramembranosa

En la osificación intramembranosa el hueso se forma por la diferenciación de células mesenquimáticas en osteoblastos.

En los seres humanos el primer indicio de osificación intramembranosa aparece alrededor de la octava semana de gestación. Algunas de las **células mesenquimáticas** alargadas y pálidas ubicadas dentro del mesénquima laxo migran y se acumulan en regiones específicas, que son el sitio donde se formará el tejido óseo. Esta condensación celular dentro del tejido mesenquimático es la "membrana" a la que se hace referencia en el término *osificación intramembranosa* y el sitio donde se inicia el proceso (Fig. 8.16 y Lámina 15, p. 252). Luego las células mesenquimáticas se diferencian en **células osteoprogenitoras** que expresan el **factor de transcripción Cbfa1**. Este factor de transcripción es indispensable para la diferenciación osteoblástica y para la expresión de los genes necesarios para la osificación tanto intramembranosa como endocondral. A medida que el proceso continúa, el tejido recién organizado en los sitios de futura formación ósea adquiere una vascularización mayor y las células mesenquimáticas acumuladas aumentan de tamaño y se redondean. El citoplasma de estas células cambia de eosinófilo a basófilo y el aparato de Golgi se torna obvio como una región clara. Estas modificaciones citológicas producen el **osteoblasto** diferenciado que entonces secreta los colágenos (sobre todo moléculas de colágeno tipo I), las sialoproteínas óseas, la osteocalcina y los otros componentes de la matriz ósea (osteoide). Los osteoblastos se separan cada vez más unos de otros conforme se produce la matriz ósea, pero permanecen en contacto a través de prolongaciones citoplasmáticas delgadas. A causa del contenido de colágeno abundante, la matriz ósea se ve más densa que el mesénquima circundante en cuyo espacio intercelular sólo aparecen delicadas fibras del tejido conjuntivo.

En los cortes histológicos la matriz ósea neoformada se presenta como pequeñas espículas y trabéculas de aspecto irregular.

• RECUADRO 8.3 Correlación clínica: factores nutricionales en la osificación

Tanto los factores nutricionales como los hormonales afectan el grado de mineralización ósea. La **deficiencia de calcio** durante el crecimiento causa **raquitismo**, un trastorno en el que la matriz ósea no se calcifica con normalidad. El raquitismo puede ser la consecuencia de cantidades insuficientes de calcio en la dieta o de la falta de vitamina D (una prohormona esteroide), que es necesaria para la absorción del calcio en el intestino. Una radiografía de un niño con raquitismo avanzado presenta signos radiológicos clásicos: genu valgo (curvatura de concavidad interna de los huesos largos de los miembros inferiores) deformación torácica y craneal (a menudo con un aspecto "cuadrático" distintivo). Si el raquitismo no se trata mientras los niños todavía se encuentran en etapa de crecimiento las deformidades esqueléticas y la estatura baja pueden ser permanentes. En el adulto, en cambio, la misma deficiencia nutricional o vitamínica produce **osteomalacia**. Si bien el raquitismo y la osteomalacia ya no son un problema importante en las comunidades donde la alimentación es adecuada, en muchos países en vías de desarrollo el raquitismo es una de las más frecuentes enfermedades de la infancia.

Además de su efecto sobre la absorción intestinal del calcio, la vitamina D también es necesaria para la calcificación normal. Otras vitaminas que se sabe que actúan sobre el hueso son la vitamina A y la vitamina C. La deficiencia de vitamina A suprime el crecimiento endocondral del hueso, mientras que su exceso produce fragilidad ósea y aumenta la frecuencia de las fracturas de los huesos largos. La vitamina C es indispensable para la síntesis del colágeno y su deficiencia causa **escorbuto**. La matriz ósea producida en el escorbuto no se puede calcificar. Otra forma de mineralización ósea insuficiente que se ve con frecuencia en las mujeres posmenopáusicas es el trastorno conocido como **osteoporosis** (véase el Recuadro 8.2).

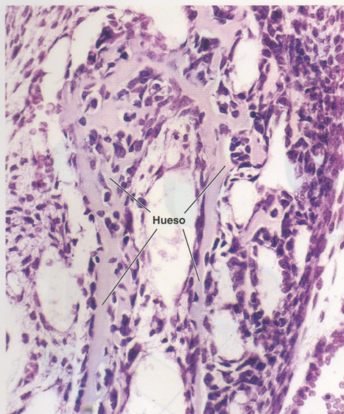


FIGURA 8.16 • **Corte de una mandíbula que se está formando por el proceso de osificación intramembranosa.** En esta microfotografía se ve un corte de una mandíbula en desarrollo teñida con H-E. En esta etapa más o menos temprana del desarrollo, la mandíbula está compuesta por espículas óseas de formas y tamaños diversos. Las espículas óseas se anastomosan entre sí para formar trabéculas que le imparten la forma general al hueso en desarrollo (no hay modelo de cartílago). Los osteoblastos abundantes que tienen a su cargo el crecimiento de esta región de espículas se ven en la superficie del tejido óseo recién formado. La porción de las espículas más antigua, que está calcificada, contiene osteocitos rodeados de matriz ósea. A la derecha de la foto, junto a las espículas óseas, el tejido conjuntivo es muy celular y se está convirtiendo en el periostio inicial. 250 ×.

Con el tiempo la matriz se calcifica y las prolongaciones citoplasmáticas de conexión entre las células formadoras de hueso, ahora llamadas *osteocitos*, quedan encerradas dentro de canalículos. Al mismo tiempo, más células mesenquimáticas circundantes de la membrana proliferan y dan origen a una población de células osteoprogenitoras. Algunas de las células osteoprogenitoras se adosan a las espículas formadas inicialmente, se transforman en osteoblastos y añaden más matriz. Por este mecanismo, llamado **crecimiento por aposición**, las espículas aumentan de tamaño y se unen en una red trabecular que adquiere la configuración general del hueso en desarrollo.

Por medio de su actividad mitótica continua, las células osteoprogenitoras mantienen su cantidad y así proveen una fuente constante de osteoblastos para el crecimiento de las espículas óseas. Los osteoblastos nuevos, a su vez, depositan matriz ósea en capas sucesivas, con lo que se forma hueso inmaduro (hueso "entretejido"). Este hueso inmaduro, que se comenta en la página 223, se caracteriza internamente por tener espacios interconectados que contienen tejido conjuntivo y vasos sanguíneos. El tejido óseo formado por el proceso que se acaba de describir es el llamado **hueso de membrana** o **hueso intramembranoso**.

Osificación endocondral

La **osificación endocondral** también comienza con la proliferación y la acumulación de células mesenquimáticas en el sitio donde se desarrollará el futuro hueso. Bajo la influencia de factores de crecimiento fibroblásticos (FGF) y proteínas morfogénicas óseas (BMP) diferentes (véase la p. 219), las células mesenquimáticas expresan inicialmente colágeno tipo II y se diferencian en condroblastos que, a su vez, producen matriz cartilaginosa.

En un principio se forma un modelo de cartílago hialino con la forma general del futuro hueso.

Una vez establecido, el modelo cartilaginoso (una versión en miniatura del futuro hueso definitivo) experimenta crecimiento intersticial y por aposición (Lámina 13, p. 248). El aumento en la longitud del modelo cartilaginoso se atribuye al crecimiento intersticial. El aumento de espesor se debe en su mayor parte a la adición de matriz cartilaginosa producida por los condroblastos nuevos diferenciados a partir de la capa condrógena del pericondrio que rodea la masa de cartílago. La ilustración *1* de la Figura 8.17 muestra un modelo cartilaginoso inicial.

El primer signo de osificación es la aparición de un manguito de tejido óseo alrededor del modelo cartilaginoso.

En esta etapa las células del pericondrio en la región media del modelo cartilaginoso dejan de producir condroblastos. En su lugar se originan células formadoras de tejido óseo u osteoblastos. Por ende, el tejido conjuntivo que rodea esta porción del cartílago *ya no es fisiológicamente más un pericondrio* sino que, por el cambio en su función, ahora se llama *periostio.* Además, en este momento ya se puede describir una **capa osteógena** en el periostio porque sus células se diferencian en osteoblastos. Como consecuencia de estas modificaciones se forma una delgada capa de tejido óseo alrededor del modelo cartilaginoso (Lámina 13, p. 248). Este tejido puede denominarse hueso perióstico o subperióstico, a causa de su ubicación, o hueso intramembranoso, debido a su mecanismo de desarrollo. En el caso de un hueso largo, alrededor del modelo cartilaginoso en la porción diafisaria del hueso en desarrollo, se forma un manguito distintivo de tejido óseo subperióstico, el **collarete óseo**. El collarete óseo se muestra en la ilustración *2* de la Figura 8.17.

Con la formación del collarete óseo perióstico, los condrocitos en la región media del modelo cartilaginoso se hipertrofian.

Conforme los condrocitos aumentan de tamaño, la matriz cartilaginosa que los rodea se resorbe para formar delgadas placas irregulares de cartílago entre las células hipertróficas. Las células hipertróficas comienzan a sintetizar fosfatasa alcalina y, al mismo tiempo, la matriz cartilaginosa circundante se calcifica (véase la ilustración *3* de la Fig. 8.17). No debe confundirse la calcificación de la matriz cartilaginosa con la mineralización que se produce en el tejido óseo.

La matriz cartilaginosa calcificada impide la difusión de las sustancias nutritivas y causa la muerte de los condrocitos en el modelo de cartílago.

Con la muerte de los condrocitos, gran parte de la matriz se degrada y las lagunas vecinas confluyen para formar una cavidad

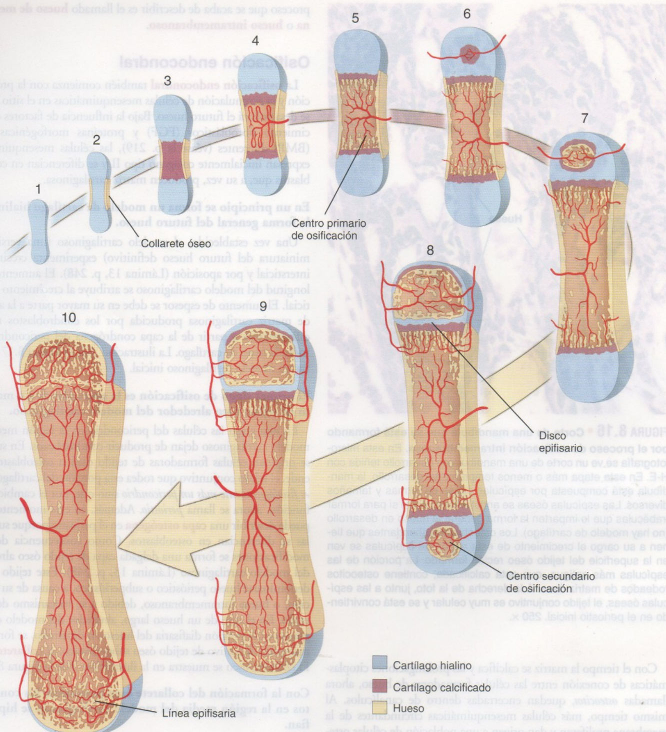


FIGURA 8.17 • **Representación esquemática del desarrollo embrionario de un hueso largo.** Las ilustraciones **1** a **10** son cortes longitudinales del hueso largo. El proceso comienza con la formación de un modelo de cartílago (**1**); a continuación se forma un collarete óseo subperióstico (subpericondral) alrededor de la diáfisis del modelo cartilaginoso (**2**); luego la matriz cartilaginosa de la diáfisis comienza a calcificarse (**3**). El cartílago calcificado entonces es erosionado e invadido por vasos sanguíneos y células del tejido conjuntivo perivascular (**4**) y se crea una cavidad medular primitiva en la que quedan restos de espículas de cartílago calcificado en sus extremos proximal y distal. Conforme se desarrolla el centro primario de osificación, en estas espículas de cartílago calcificado se produce osificación endocondral. El tejido óseo en ambos extremos de la cavidad medular en desarrollo constituye las metáfisis. Todavía se sigue formando hueso subperióstico por osificación intramembranosa (**5**). Puede reconocerse en los preparados histológicos porque no se acompaña de erosión cartilaginosa ni se forma sobre espículas de cartílago calcificado. Vasos sanguíneos y células perivasculares invaden el cartílago de la epífisis proximal (**6**) y se forma un centro secundario de osificación (**7**). En la epífisis distal del hueso aparece otro centro de osificación (secundario) similar (**8**) y de este modo queda formada una placa o disco epifisario entre cada una de las epífisis y la diáfisis. El hueso largo continúa creciendo y con el tiempo el disco epifisario distal desaparece (**9**). Cuando por fin cesa el crecimiento óseo, también desaparece el disco epifisario proximal (**10**). En este momento ya no hay separación entre la metáfisis y la epífisis. En donde estaban los discos epifisarios ahora sólo quedan las líneas epifisarias.

cada vez más grande. Mientras se producen estos fenómenos, un vaso sanguíneo o varios proliferan a través del delgado collarete óseo diafisario para vascularizar la cavidad (véase la ilustración *4* de la Fig. 8.17).

Las células madre mesenquimáticas migran hacia la cavidad junto con los vasos sanguíneos proliferantes.

Las **células madre mesenquimáticas** que están en el periostio en desarrollo migran junto con los brotes vasculares invasores y se diferencian en células osteoprogenitoras dentro de la cavidad medular. Las **células madre hematopoyéticas** (**HSC** = *hematopoietic stem cells*) también llegan a la cavidad a través de la neovasculatura y abandonan la circulación para dar origen a la médula ósea que incluye todos los linajes de células de la sangre. Cuando se degrada y se elimina parcialmente el cartílago calcificado quedan restos con el aspecto de espículas irregulares. Las células osteoprogenitoras entonces se adosan a estas espículas de cartílago calcificado residuales, se convierten en osteoblastos y comienzan a sintetizar tejido óseo (osteoide) que se deposita sobre la armazón espicular. En consecuencia, el hueso formado de esta manera se denomina hueso endocondral. Este primer sitio en el cual comienza a formarse tejido óseo en la diáfisis de un hueso largo se denomina **centro primario de osificación** (véase la ilustración *5* de la Fig. 8.17). La combinación del tejido óseo, que en un principio sólo es una capa delgada, con el cartílago calcificado subyacente forma lo que se conoce como **espícula mixta**.

Desde el punto de vista histológico, las espículas mixtas pueden reconocerse por sus características de tinción. El cartílago calcificado tiene la tendencia a ser basófilo, mientras que el hueso es distintivamente eosinófilo. Con la técnica de Mallory, el tejido óseo se tiñe de azul intenso y el cartílago calcificado se colorea de azul pálido (Fig. 8.18). Además, el cartílago calcificado ya no contiene células, mientras que en el hueso neoformado pueden verse los osteocitos en la matriz ósea. Estas espículas persisten por un corto tiempo antes de que el componente de cartílago calcificado sea eliminado por completo. El componente óseo que perdura en la espícula continúa su crecimiento por aposición, aumenta de tamaño y se torna más fuerte o, por el contrario, sufre resorción a medida que se forman espículas nuevas.



FIGURA 8.18 • Microfotografía de una trabécula mixta formada durante la osificación endocondral. En este corte teñido con la técnica de Mallory-Azan se ve que se ha depositado tejido óseo sobre espículas de cartílago calcificado. En el centro de la foto las dos espículas se anastomosan para formar una trabécula. Esta trabécula inicial todavía contiene restos de cartílago calcificado, como lo delata la tinción de color *azul claro* de la matriz cartilaginosa calcificada en comparación con la tinción en *azul oscuro* del hueso. En el ángulo superior izquierdo nótese un osteoclasto solitario (*flecha*) alineado cerca de la superficie de la trabécula, donde está por iniciarse el remodelado. 275 ×.

Crecimiento del hueso endocondral

El crecimiento del hueso endocondral se inicia en el segundo trimestre de la vida fetal y continúa después del nacimiento hasta el principio de la vida adulta.

Los fenómenos que se acaban de comentar corresponden a la etapa inicial de la osificación endocondral verificada en el feto, que comienza alrededor de la duodécima semana de la gestación. A continuación se describirá este proceso de crecimiento continuo que se extiende a lo largo de toda la vida intrauterina y sigue durante la vida posnatal hasta que la persona se convierte en adulta.

El crecimiento en longitud de los huesos largos depende de la presencia de cartílago epifisario.

Conforme la cavidad medular diafisaria se agranda (véase la ilustración *6* de la Fig. 8.17), pueden reconocerse distintas zonas en el cartílago de cada extremo de la cavidad. Este resto cartilaginoso, conocido como **cartílago epifisario**, tiene zonas bien definidas como se ilustra en la Figura 8.19 y en la Lámina 14 de la página 250. Durante la osificación endocondral, el cartílago avascular se reemplaza gradualmente por tejido óseo vascularizado. Este reemplazo es iniciado por el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y se acompaña de la expresión de los genes responsables de la producción del colágeno tipo X y de las metaloproteinasas de la matriz (enzimas encargadas de la degradación de la matriz cartilaginosa). Las **zonas del cartílago epifisario**, comenzando desde la más distal con respecto al centro de osificación diafisario y prosiguiendo hacia ese centro, son las siguientes:

- **Zona de cartílago de reserva**, en la cual no se comprueba proliferación celular ni producción activa de matriz.
- **Zona de proliferación**, que es contigua a la zona de cartílago de reserva en dirección a la diáfisis. En esta zona los condrocitos sufren mitosis y se organizan en columnas bien definidas. Estas células son más grandes que las de la zona de reserva y sintetizan activamente colágeno (sobre todo de los tipos II y XI) y otras proteínas de la matriz cartilaginosa.
- **Zona de hipertrofia**, que contiene condrocitos cuyo tamaño ha

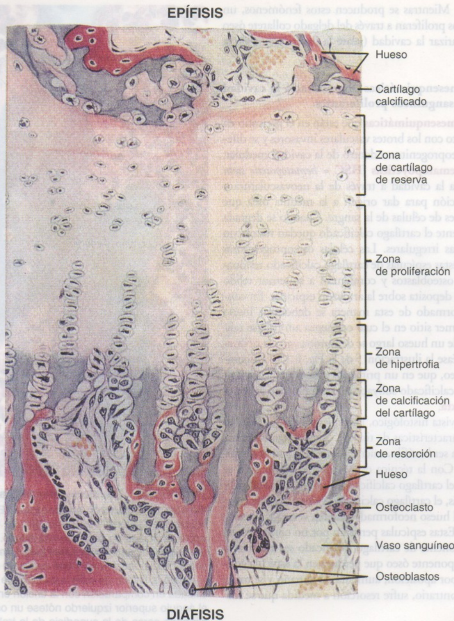


FIGURA 8.19 • **Corte longitudinal a través de la epífisis distal de un metatarsiano de un lactante de 2 meses.** El centro de osificación (secundario) epifisario está bien formado. La osificación se está produciendo tanto en la superficie epifisaria como en la superficie diafisaria del disco epifisario. Las zonas se ven bien en el lado diafisario porque ahí el ritmo de crecimiento es mucho mayor que en el centro de osificación epifisario. Dado que ambos centros son activos, la zona de cartílago de reserva es relativamente estrecha. H-E 280 × (Kelly DE, Wood RL, Enders AC. Bailey's Textbook of Microscopic Anatomy. Baltimore: Williams & Wilkins; 1978. Reproducido con autorización).

aumentado mucho (condrocitos hipertróficos). El citoplasma de estas células es claro a causa del glucógeno que normalmente acumulan (y que se pierde durante la preparación histológica de la muestra). Los condrocitos de esta zona permanecen metabólicamente activos; continúan la secreción de colágeno tipo I al mismo tiempo que aumentan la producción de colágeno tipo X. Los condrocitos hipertróficos también secretan VEGF, que inicia la invasión vascular. La matriz sufre compresión hasta formar bandas lineales entre las columnas de células cartilaginosas hipertrofiadas.

- **Zona de calcificación del cartílago**, en la cual las células hipertróficas comienzan a degenerarse y la matriz se calcifica. Luego el cartílago calcificado sirve como una armazón inicial sobre la que se deposita tejido óseo nuevo. Los condrocitos ubicados en la parte más proximal de esta zona sufren apoptosis.
- **Zona de resorción**, que es la zona más cercana a la diáfisis. Aquí el cartílago calcificado está en contacto directo con el tejido conjuntivo de la cavidad medular. En esta zona vasos sanguíneos de pequeño calibre y el tejido conjuntivo acompañante invaden la región ocupada antes por los condrocitos agónicos como si fueran una serie de puntas de lanza y el cartílago calcificado queda en la forma de espículas longitudinales. En los cortes transversales el cartílago calcificado aparece como un panal de abejas por la ausencia de las células cartilaginosas. Los vasos sanguíneos invasores son la fuente de células osteoprogenitoras que luego se diferenciarán en células productoras de tejido óseo.

En las espículas cartilaginosas la formación del tejido óseo ocurre de la misma manera que se describió para el centro de osificación inicial.

Conforme el tejido óseo se deposita sobre las espículas calcificadas, el cartílago se resorbe y al final queda hueso esponjoso primario. Este hueso esponjoso se reorganiza por actividad osteoclástica y adición de tejido óseo nuevo, de modo que así se adapta al crecimiento continuo del hueso y a las fuerzas físicas que actúan sobre él.

Poco después del nacimiento, en la epífisis proximal aparece un **centro secundario de osificación**. Los condrocitos se hipertrofian y se degeneran. Al igual que en la diáfisis, la matriz se calcifica y hay invasión local de vasos sanguíneos y células osteógenas provenientes del pericondrio, con lo que se crea una cavidad medular nueva (véase la ilustración *7* de la Fig. 8.17). Más tarde se forma un centro de osificación epifisario semejante en el extremo distal del hueso (véase la ilustración *8* de la Fig. 8.17). Éste también se considera un centro de osificación secundario, aunque aparezca después. Con el desarrollo de los centros secundarios de osificación, la única porción de tejido cartilaginoso que queda del modelo original corresponde al cartílago articular en los extremos del hueso y a una placa transversal, llamada **disco epifisario**, que separa la cavidad diafisaria de la cavidad epifisaria (Lámina 13, p. 248).

El cartílago del disco epifisario tiene la función de mantener el proceso de crecimiento.

Para mantener sus proporciones adecuadas y su forma singular a medida que crece en longitud, el hueso tiene que sufrir un remodelado tanto externo como interno. La zona de proliferación del disco epifisario genera el cartílago sobre el cual se depositará el tejido óseo. En cuanto al proceso de crecimiento es importante tener en cuenta lo siguiente:

- El espesor del disco epifisario se mantiene relativamente constante durante el crecimiento.
- La cantidad de nuevo cartílago producido (zona de proliferación) es igual a la cantidad de cartílago resorbido (zona de resorción).
- El cartílago resorbido es, desde luego, reemplazado por hueso esponjoso.

El verdadero alargamiento del hueso se produce cuando se sintetiza matriz cartilaginosa nueva en el disco epifisario. La producción de matriz cartilaginosa nueva empuja la epífisis y la aleja de la diáfisis, de modo que el hueso se alarga. Los fenómenos que siguen a este crecimiento incremental, a saber, hipertrofia, calcificación, resorción y osificación, comprenden simplemente los mecanismos por los cuales el cartílago neoformado es sustituido por tejido óseo durante el proceso de desarrollo.

El hueso aumenta su diámetro (crece en ancho) cuando ocurre un nuevo crecimiento óseo por aposición entre las laminillas corticales y el periostio. La cavidad medular entonces se agranda por resorción ósea en la superficie endóstica de la cortical del hueso. Conforme los huesos crecen en longitud es necesario el remodelado. El remodelado consiste en la resorción preferencial en algunas partes de un hueso y la formación ósea en otras partes del mismo hueso, como se comentó antes y se ilustra en la Figura 8.20.

Cuando una persona alcanza su crecimiento máximo, la proliferación de cartílago nuevo en el disco epifisario finaliza.

Cuando la proliferación de un nuevo tejido cartilaginoso cesa, el

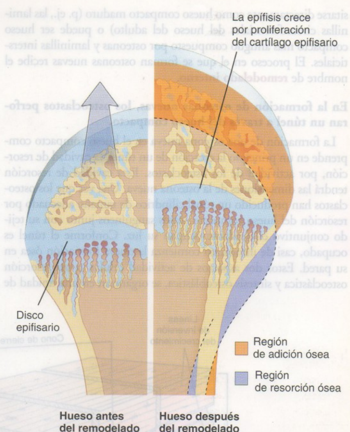


FIGURA 8.20 • **Diagrama del remodelado externo de un hueso largo.** Este diagrama muestra dos períodos en el proceso de crecimiento óseo. A la derecha aparece un corte longitudinal de hueso más joven (antes del remodelado); a la izquierda se muestra uno de hueso más viejo (después del remodelado). Superpuesta en el lado izquierdo de la figura está la silueta del hueso (sólo la mitad izquierda) como era antes. El hueso ahora es más largo pero ha retenido su forma general. Para que un hueso crezca en largo y retenga su forma general es necesario que se resorba tejido óseo en algunas superficies y que se forme en otras, como se indica en este diagrama (basado en Ham AW. J Bone Joint Surg Am 1952; 34:701).

cartílago que ya se ha producido en el disco epifisario continúa sufriendo los cambios que llevan a la formación y el depósito de tejido óseo nuevo hasta que al final desaparece por completo. En este momento confluyen las cavidades medulares epifisaria y diafisaria. La desaparición del disco epifisario se conoce como **cierre epifisario**. En la ilustración *9* de la Figura 8.17 ya no hay disco epifisario en el extremo distal del hueso y en la ilustración *10* ambos discos han desaparecido. El crecimiento se ha completado y el único cartílago que queda es el de las superficies articulares del hueso. En el sitio donde estaba el disco epifisario perdura como un vestigio la **línea epifisaria**, la cual está compuesta de tejido óseo (véase la Fig. 8.2).

Desarrollo del sistema osteónico (de Havers)

Las osteonas típicamente se forman en el hueso compacto preexistente.

El **hueso compacto** puede adoptar varias formas diferentes. Se puede formar a partir de hueso esponjoso fetal por depósito constante de tejido óseo sobre las trabéculas; puede sintetizarse y depo-

sitarse directamente como hueso compacto maduro (p. ej., las laminillas circunferenciales del hueso del adulto) o puede ser hueso compacto más antiguo compuesto por osteonas y laminillas intersticiales. El proceso en el que se forman osteonas nuevas recibe el nombre de **remodelado interno**.

En la formación de osteonas nuevas, los osteoclastos perforan un túnel a través del hueso compacto.

La formación de una osteona nueva en el hueso compacto comprende en un principio la creación de un túnel, la cavidad de resorción, por actividad de los osteoclastos. Esta cavidad de resorción tendrá las dimensiones de la osteona nueva. Una vez que los osteoclastos han producido un túnel cilíndrico de tamaño adecuado por resorción del hueso compacto, vasos sanguíneos junto con su tejido conjuntivo circundante ocupan su luz. Conforme el túnel es ocupado, casi de inmediato comienza la nueva formación ósea en su pared. Estos dos aspectos de actividad celular, o sea resorción osteoclástica y síntesis osteoblástica, se organizan en una unidad de **remodelado óseo**. Una unidad de remodelado óseo tiene dos componentes distintos: un **cono de corte** o cono perforante (también llamado **conducto de resorción**) que avanza y un **cono de cierre** que le sigue (Fig. 8.21). El extremo del cono de corte está formado por osteoclastos que avanzan y a los que les siguen de cerca un asa capilar y pericitos. También contiene muchas células en proceso de mitosis que dan origen a osteoblastos, pericitos adicionales y células endoteliales (recuérdese que los osteoclastos derivan de células progenitoras hematopoyéticas mononucleares). Los osteoclastos perforan un conducto de unos 200 μm de diámetro. Este conducto establece el diámetro del futuro sistema (osteónico) de Havers. El cono de corte constituye sólo una pequeña fracción de la longitud de la unidad de remodelado óseo y, por consiguiente, se ve con una frecuencia mucho menor que el cono de cierre.

Una vez establecido el diámetro del futuro sistema de Havers, los osteoblastos comienzan a sintetizar la matriz orgánica del hueso (osteoide) y a depositarla sobre las paredes del conducto en laminillas sucesivas. Con el tiempo, la matriz ósea de cada una de las lami-

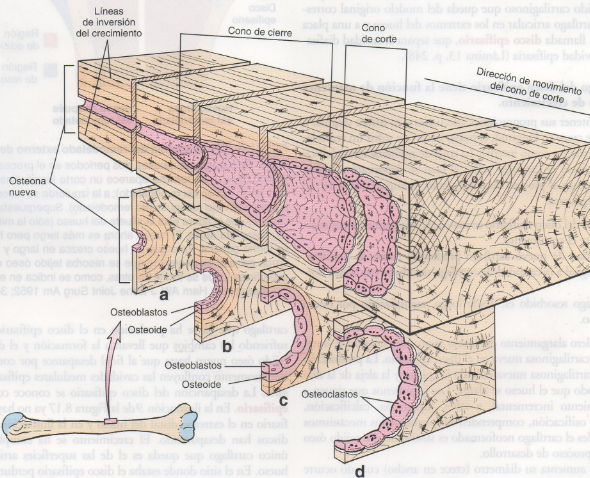


FIGURA 8.21 • Diagrama de una unidad de remodelado óseo. Una unidad de remodelado óseo se compone de un cono de corte que avanza y un cono de cierre que le sigue. El cono de corte formado por osteoclastos se encarga de perforar el túnel o cavidad de resorción a través del hueso compacto. Su acción comienza dentro del conducto de Havers a la izquierda del diagrama (en la región correspondiente a la sección **a**). El cono de corte avanza a lo largo del conducto de Havers, en la dirección indicada por la *flecha*, hasta la región correspondiente a la sección **d**. La sección **d** muestra un corte transversal a través del cono de corte. La cavidad de resorción es el sitio donde se formará la osteona futura por la acción del cono de cierre, que está compuesto por osteoblastos. Estas células comienzan a depositar el osteoide sobre las paredes del conducto en laminillas sucesivas. La formación gradual del tejido óseo nuevo rellena la cavidad de resorción. Obsérvese el depósito del osteoide, profundo con respecto a los osteoblastos, que se ilustra en las secciones **b** y **c**. Conforme se depositan las laminillas óseas sucesivas, el conducto al final adquiere el diámetro relativamente estrecho del conducto de Havers maduro, como el que se muestra en la sección **a**. La línea de inversión de crecimiento que aparece en el límite externo de una osteona recién formada representa la divisoria entre la actividad resortiva del cono de corte y la matriz ósea no remodelada por esta actividad.

nillas se mineraliza. Dado que las laminillas óseas sucesivas se depositan *desde la periferia hacia adentro*, el conducto se va estrechando hasta alcanzar por fin el diámetro relativamente angosto del conducto de Havers maduro.

El hueso compacto del adulto contiene sistemas de Havers de tamaño y antigüedad variables.

El examen microrradiográfico de un preparado de hueso por desgaste permite comprobar que los sistemas de Havers más jóvenes exhiben una mineralización menos completa que los sistemas más antiguos (Fig. 8.22). Las osteonas jóvenes sufren una mineralización secundaria progresiva que continúa (hasta cierto punto) incluso después de que han terminado de formarse. La Figura 8.22 también ilustra el remodelado interno dinámico a que está sometido el hueso compacto. **En el adulto la formación ósea está en equilibrio con la resorción. En el anciano, la resorción con frecuencia supera la formación. Si este desequilibrio se torna excesivo aparece el trastorno llamado osteoporosis (véase el Recuadro 8.2).**

MINERALIZACIÓN BIOLÓGICA Y VESÍCULAS MATRICIALES

La mineralización biológica es un fenómeno extracelular regulado por células.

La **mineralización** ocurre en las **matrices extracelulares** de hueso y cartílago y en la dentina, el cemento y el esmalte de los dientes. Las matrices de todas estas estructuras, excepto el esmalte, contienen fibrillas colágenas y sustancia fundamental y la mineralización se produce tanto dentro como fuera de las fibrillas colágenas, en relación con los componentes de la sustancia fundamental. En el esmalte la mineralización ocurre dentro de la matriz orgánica extracelular secretada por el órgano del esmalte. A pesar de su localización extracelular y del hecho de que factores fisicoquímicos son fundamentales para el proceso, *la mineralización biológica es un fenómeno regulado por células.*

La mineralización comprende la liberación de vesículas matriciales hacia la matriz ósea.

En los sitios donde se inicia la mineralización de hueso, cartílago, dentina y cemento, la concentración local de iones Ca^{2+} y PO_4^{3-} en la matriz debe superar el nivel umbral normal. Los acontecimientos que llevan a esta mineralización son varios:

- La fijación de Ca^{2+} extracelular por la **osteocalcina** y otras sialoproteínas crea una concentración local alta de este ión.
- La concentración alta de Ca^{2+} estimula los osteoblastos para que secreten **fosfatasa alcalina (ALP)**, que aumenta la concentración local de iones PO_4^{3-}. La concentración alta de PO_4^{3-} estimula el aumento adicional de la concentración de Ca^{2+} en donde se iniciará la mineralización.
- En esta etapa de concentraciones extracelulares altas de Ca^{2+} y PO_4^{3-} los osteoblastos liberan pequeñas **vesículas matriciales** (de 50 a 200 nm de diámetro) hacia la matriz ósea. Las vesículas matriciales contienen ALP y pirofosfatasa que escinden iones PO_4^{3-} de otras moléculas de la matriz.
- Las vesículas matriciales que acumulan Ca^{2+} y escinden iones PO_4^{3-} determinan que aumente el punto isoeléctrico local, lo cual produce la **cristalización de $CaPO_4$** en las vesículas matriciales circundantes.

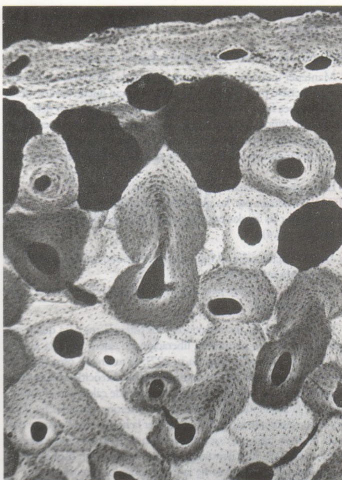


FIGURA 8.22 • Microrradiografía del corte transversal de un hueso. Este corte transversal de 200 µm de espesor de un hueso de un varón sano de 19 años muestra grados diversos de mineralización en osteonas diferentes. El hueso inmaduro, que se ve en la superficie perióstica (arriba), está siendo reemplazado activamente por hueso compacto maduro. El grado de mineralización está reflejado por los tonos claros y oscuros de la microrradiografía. En consecuencia, las *regiones muy claras* son las de tejido muy mineralizado, que desvía los rayos X e impide que incidan sobre la película fotográfica. En cambio, las *regiones oscuras* contienen menor cantidad de mineral y, por ende, son menos eficaces para desviar los rayos X. Obsérvese que las laminillas intersticiales (de hueso más antiguo) son muy claras, mientras que algunas de las osteonas son muy oscuras (éstas son las formadas más recientemente). Los conductos de Havers se ven negros porque sólo contienen tejidos blandos radiotransparentes. 157 × (gentileza de la Dra. Jenifer Jowsey).

- Los cristales de $CaPO_4$ inician la mineralización de la matriz por formación y depósito de **cristales de hidroxiapatita** $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ en la matriz que rodea los osteoblastos.

Las vesículas matriciales derivadas de los osteoblastos son los factores esenciales que controlan el sitio donde se inicia el depósito de mineral en el osteoide. Una vez que se han precipitado los primeros cristales de hidroxiapatita, éstos crecen con rapidez por acreción hasta que se unen con los cristales vecinos producidos alrededor de otras vesículas matriciales. De esta manera, una onda de mineralización recorre el osteoide. Otras células que producen osteoide son los ameloblastos y los odontoblastos de los dientes en desarrollo.

ASPECTOS FISIOLÓGICOS DEL TEJIDO ÓSEO

El hueso sirve como reservorio corporal de calcio.

Mantener una concentración sanguínea de calcio (calcemia) normal es decisivo para la salud y la vida. El calcio puede llevarse desde la matriz ósea hasta la sangre si la calcemia disminuye por debajo de un punto crítico (la concentración fisiológica de calcio en el ser humano oscila entre 8,9 y 10,1 mg/dL). Por el contrario, el exceso de calcio sanguíneo puede extraerse de la sangre y almacenarse en el hueso.

Estos procesos están regulados por la **hormona paratiroidea (PTH)**, secretada por las glándulas paratiroides, y la **calcitonina**, secretada por las células parafoliculares de la glándula tiroides (véase el Recuadro 8.4).

- La **PTH** actúa sobre el hueso para *elevar una calcemia baja* hasta alcanzar la normalidad.
- La **calcitonina** actúa para *bajar una calcemia elevada* hasta llegar a la normalidad.

La PTH estimula los osteocitos y los osteoclastos para que resorban hueso, lo que permite la liberación de calcio hacia la sangre. Como ya se comentó (véase la p. 227), la resorción ósea realizada por los osteocitos se conoce como osteólisis osteocítica. La hormona paratiroidea también reduce la excreción de calcio por el riñón y estimula la absorción del catión por el intestino delgado. La PTH ejerce un efecto adicional para mantener la homeostasis porque estimula el riñón para que excrete el exceso de fosfatos producido por la resorción ósea. La calcitonina suprime la resorción ósea por inhibición específica del efecto de la PTH sobre los osteoclastos.

El concepto clásico sobre la acción de la PTH relacionada con la regulación de la calcemia y la resorción ósea es más complejo. Desde hace un tiempo se sabe que la PTH también puede estimular la formación ósea. En otras palabras, la hormona tiene una acción anabólica (aumenta la osificación) que difiere de su acción catabólica causante de resorción ósea. **En efecto, ensayos clínicos en los cuales se administró hormona paratiroidea a mujeres posmenopáusicas con osteoporosis han permitido comprobar aumentos importantes de la formación ósea y de la densidad mineral de los huesos. Un aumento de la cantidad de hueso esponjoso (trabecular) debido al tratamiento con PTH se ha verificado en el ilion, los cuerpos vertebrales y las diáfisis del radio y del fémur (véase el Recuadro 8.2).** Los mecanismos probables que fundamentan esta acción anabólica de la PTH contraria a la intuición todavía se desconocen casi en su totalidad. Se supone que la activación de genes diferentes regulados por la PTH sería la causa de cada uno de los efectos contrastantes de la hormona.

El hueso puede autorrepararse después de la lesión.

La respuesta inicial ante una **fractura** es semejante a la respuesta frente a cualquier lesión que produce destrucción de los tejidos y hemorragia. Los neutrófilos son las primeras células en llegar a la escena, seguidos por los macrófagos que comienzan a limpiar el sitio de la lesión. Luego proliferan los capilares y los fibroblastos e invaden el tejido dañado. Se forma un tejido conjuntivo laxo nuevo, el **tejido de granulación**, que se torna cada vez más denso y en algunas partes da origen a cartílago. Tanto los fibroblastos como las células periósticas participan en esta fase del proceso de curación. El tejido conjuntivo denso y el cartílago neoformado proliferan, cubren el hueso en el sitio de la fractura y forman un **callo fibrocartilaginoso** (Fig. 8.23). El callo se formará aunque los fragmentos óseos no estén en aposición uno frente a otro. Este callo contribuye a estabilizar y unir los fragmentos del hueso fracturado.

Mientras se está formando el callo, las células osteoprogenitoras del periostio se dividen y se diferencian en osteoblastos. Los osteoblastos neoformados comienzan a sintetizar tejido óseo nuevo en la superficie externa del hueso a cierta distancia de la fractura. Esta osificación avanza hacia el sitio de la fractura hasta que el hueso nuevo forma una vaina ósea sobre el callo fibrocartilaginoso. Brotes osteógenos de este hueso nuevo invaden el callo y comienzan a sintetizar tejido óseo dentro de él, con lo que gradualmente el callo fibroso y cartilaginoso original se reemplaza por un **callo óseo**. El cartílago del callo original se calcifica y es reemplazado por tejido óseo como en la osificación endocondral.

• RECUADRO 8.4 Consideraciones funcionales: regulación hormonal del crecimiento óseo

Otras hormonas, además de la PTH y la calcitonina, tienen efectos importantes sobre el crecimiento óseo. Una de ellas es la **somatotrofina** (hormona hipofisaria del crecimiento, STH o GH). Esta hormona estimula el crecimiento en general y, en especial, el crecimiento del cartílago epifisario y del hueso. Actúa directamente sobre las células osteoprogenitoras y las estimula para que se dividan y se diferencien. Los condrocitos en los discos epifisarios son regulados por el factor de crecimiento símil insulina I (IGF-I), el cual es producido principalmente por el hígado en respuesta a la STH. Además del IGF-I, la insulina y las hormonas tiroideas también estimulan la actividad de los condrocitos. La hipersecreción (secreción excesiva) en la infancia, causada por un defecto en el mecanismo regulador de la secreción de STH o un tumor productor de STH en la glándula hipófisis, produce **gigantismo**, cuya característica es un aumento anormal en la longitud de los huesos. La falta o la hiposecreción de la STH en los niños conduce a una detención del crecimiento de los huesos largos y a un **enanismo hipofisario**. La carencia o la hiposecreción grave de hormona tiroidea durante el desarrollo del feto y del lactante también conduce a una falta de crecimiento óseo y a enanismo, un trastorno que se conoce como **hipotiroidismo congénito**. Cuando la hipersecreción de STH ocurre en un adulto, los huesos no crecen en longitud a causa del cierre de los discos epifisarios. En cambio, se comprueba engrosamiento óseo anormal y agrandamiento selectivo de las manos, los pies, la mandíbula, la nariz y los huesos de membrana del cráneo. Esta enfermedad, conocida como **acromegalia**, es producida por el aumento de la actividad de los osteoblastos en las superficies óseas.

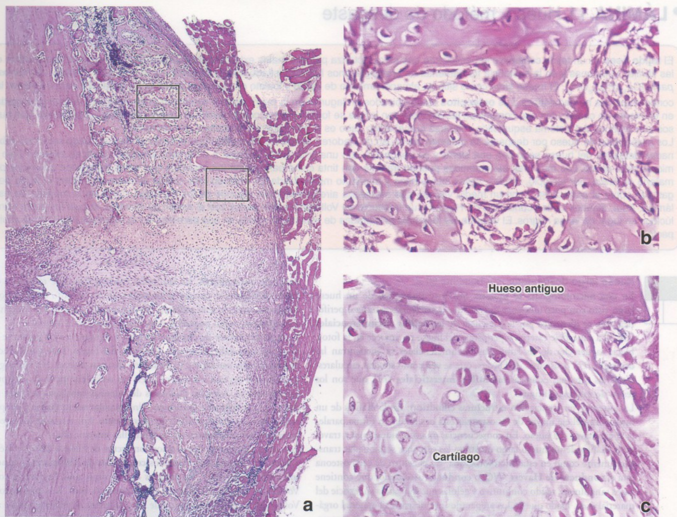


FIGURA 8.23 • **Microfotografía de un hueso largo fracturado en proceso de reparación. a.** Esta microfotografía de poco aumento de un preparado teñido con H-E de una fractura ósea de 3 semanas de evolución muestra los fragmentos del hueso unidos por el callo fibrocartilaginoso. En esta etapa el cartílago sufre osificación endocondral. Además, los osteoblastos del periostio intervienen en la secreción de matriz ósea nueva en la superficie externa del callo. A la derecha de la foto, el callo fibrocartilaginoso está cubierto por periostio, que también sirve como sitio de fijación para el músculo esquelético. 35 ×. **b.** Más aumento de la región del callo contenida en el *rectángulo superior* de la foto **a** que permite ver osteoblastos que revisten trabéculas óseas. La mayor parte de la matriz fibrosa y cartilaginosa original en este sitio ya ha sido reemplazada por tejido óseo. El hueso inicial se deposita en la forma de tejido óseo inmaduro, que luego es reemplazado por hueso compacto maduro. 300 ×. **c.** Más aumento de la región del callo contenida en el *rectángulo inferior* de la foto **a**. Un fragmento de hueso antiguo extraído del sitio de la fractura por el periostio ahora es contiguo al cartílago. Será eliminado por actividad osteoclástica. El cartílago se calcificará y será reemplazado por trabéculas óseas nuevas como se ve en la foto **b**. 300 ×.

En la cavidad medular también ocurre proliferación y diferenciación endóstica y el hueso medular crece desde ambos extremos de la fractura hacia el centro. Cuando ambos frentes de proliferación ósea se fusionan en el centro de la fractura, la unión ósea de los fragmentos del hueso fracturado producida por los osteoblastos derivados tanto del periostio como del endostio consiste en hueso esponjoso. Al igual que en la osificación normal, el hueso esponjoso gradualmente es reemplazado por hueso compacto. Mientras se está formando el hueso compacto, el callo óseo se elimina por la acción de los osteoclastos y el remodelado gradual restaura la forma original del hueso.

En las personas sanas este proceso suele durar de 6 a 12 semanas, según la gravedad de la fractura y el hueso particular que se ha fracturado. La reducción de la fractura (reaproximación de los fragmentos óseos) y su contención, es decir su inmovilización en la posición normal por medio de fijación interna (con clavos, tornillos o placas) o fijación externa (con férulas, escayolas o tutores externos), acelera el proceso de curación y suele permitir una mejor restauración estructural y funcional.

• LÁMINA 11 Hueso, método de desgaste

El **tejido óseo** es un tejido conjuntivo especializado que se caracteriza por una matriz extracelular mineralizada. A lo largo de la superficie de las fibrillas colágenas y en la sustancia fundamental de proteoglucanos hay depositado fosfato de calcio en la forma de *cristales de hidroxiapatita* [$Ca_{10}(PO_4)_6OH_2$]. El hueso sirve como sitio de almacenamiento de calcio y fosfato que pueden liberarse en la sangre para mantener las concentraciones homeostáticas. Los **osteocitos** están ubicados en lagunas en la matriz ósea y extienden prolongaciones celulares delgadas en el interior de canalículos que comunican las lagunas, con lo que se forma una red celular continua dentro del tejido mineralizado. Los huesos son órganos del sistema esquelético, mientras que el tejido óseo es el componente estructural de los huesos.
Los preparados de hueso por desgaste se obtienen sin el uso de fijadores; simplemente se deja que el tejido se seque. Luego se cortan rebanadas delgadas del hueso seco con una sierra y se desgastan con una lima hasta llevarlas a un grosor adecuado para su examen bajo el microscopio óptico. Las muestras así obtenidas pueden tratarse con tinta china para definir los espacios que antes estuvieron ocupados por materia orgánica, por ejemplo, células, vasos sanguíneos y matriz no mineralizada. Un método más simple consiste en montar el tejido desgastado sobre el portaobjetos con un medio viscoso que mantenga aire atrapado en algunos de los espacios, como en la muestra de esta lámina. Aquí, algunos de los conductos de Havers y un conducto de Volkmann están llenos con el medio de montaje, lo cual los torna translúcidos en lugar de verse negros. El valor de las muestras preparadas de este modo reside en que permiten ver la arquitectura del hueso compacto.

Hueso largo desgastado, ser humano, 80 ×.

En esta microfotografía se muestra un corte transversal de un hueso largo visto con poco aumento que incluye la parte más externa o periférica; ésta se identifica por la presencia de **laminillas circunferenciales** *(CL)* (La superficie externa o perióstica del hueso no aparece en la foto). Hacia la derecha de las laminillas circunferenciales se encuentran las **osteonas** *(O)*, o sistemas de Havers, que se ven como siluetas circulares. Entre las osteonas están las **laminillas intersticiales** *(IL)*, que son los restos de osteonas antiguas.
Las osteonas en esencia son estructuras cilíndricas. En la diáfisis de un hueso largo el eje mayor de las osteonas está orientado en forma paralela al eje mayor del hueso. En consecuencia, un corte transversal a través de la diáfisis de un hueso largo mostrará las osteonas seccionadas transversalmente como en esta microfotografía. En el centro de cada osteona está el **conducto de Havers** *(HC)* o **conducto osteónico**, que contiene vasos sanguíneos, tejido conjuntivo y células que tapizan la superficie del material óseo. Dado que en los preparados por desgaste el material orgánico se pierde, los conductos de Havers y otros espacios se verán negros, como aquí, si se llenan con tinta china o aire. Las capas concéntricas de sustancia mineralizada, las laminillas concéntricas, que rodean el conducto de Havers se parecen a los anillos de crecimiento de un árbol. El conducto también está rodeado por lagunas de disposición concéntrica que aparecen como pequeñas estructuras alargadas y oscuras.
Durante el período de crecimiento óseo y durante la vida adulta se produce un remodelado interno constante del hueso. Éste comprende la destrucción de osteonas y la formación de otras nuevas. Sin embargo, la degradación de una osteona no suele ser completa; parte de ella puede quedar intacta. Además, porciones de osteonas contiguas también pueden estar parcialmente destruidas. Una osteona nueva vuelve a ocupar el espacio creado por el proceso de degradación. Los restos de las osteonas anteriores se transforman en las laminillas intersticiales.
Los vasos sanguíneos llegan a los conductos de Havers desde la médula a través de otros túneles llamados **conductos de Volkmann** o **conductos perforantes** *(VC)*. En algunos casos, como aquí, los conductos de Volkmann unen un conducto de Havers con otro. Los conductos de Volkmann pueden distinguirse de los conductos de Havers porque atraviesan las laminillas, mientras que los conductos de Havers están rodeados por anillos concéntricos de estas laminillas.

Hueso largo desgastado, osteona, ser humano, 300 ×.

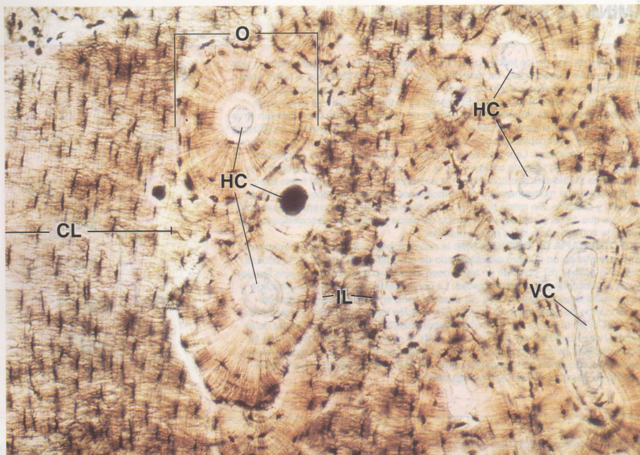
Aquí se presenta un aumento mayor de la **osteona** señalada en la parte superior izquierda de la foto de arriba. Incluye algunas de las laminillas intersticiales *(IL)*, que ahora se ven en la parte inferior de la microfotografía (se ha reorientado la muestra). Obsérvense las **lagunas** *(L)* y las finas proyecciones filiformes que emanan de ellas. Estas proyecciones filiformes corresponden a los canalículos, espacios dentro de la matriz ósea que contenían las prolongaciones citoplasmáticas del osteocito. Los canalículos que se extienden desde cada laguna están comunicados con los de las lagunas vecinas para formar un sistema canalicular tridimensional en todo el hueso.

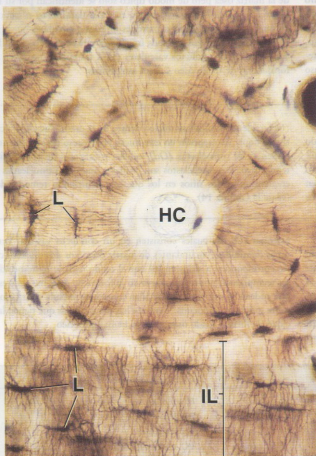
Hueso largo desgastado, ser humano, 400 ×.

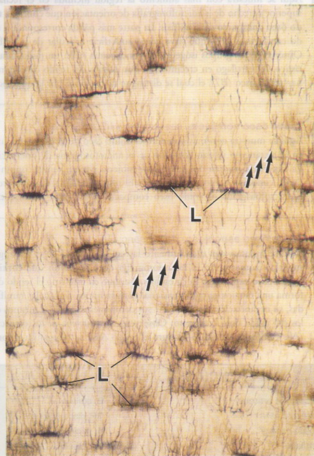
Aumento todavía mayor de las **laminillas circunferenciales** que están alrededor de la diáfisis del hueso largo en las superficies óseas externa e interna. Los osteoblastos que contribuyen a la formación de las laminillas circunferenciales en estos sitios provienen del periostio y del endostio, respectivamente, mientras que las osteonas son formadas por osteoblastos del conducto del sistema de Havers en desarrollo. En esta foto no sólo se distinguen los canalículos sino también las laminillas del hueso. Estas últimas están apenas definidas por las líneas tenues *(flechas)* que se extienden a través de la microfotografía. Las fibras colágenas de laminillas vecinas están orientadas en direcciones diferentes. Este cambio en la orientación es la causa de la línea tenue o interfaz entre las laminillas contiguas.

REFERENCIAS

CL, laminillas circunferenciales
HC, conducto de Havers
IL, laminillas intersticiales
L, laguna
O, osteona
VC, conducto de Volkmann
flecha, límites laminillares


O
HC
HC
CL
IL
VC

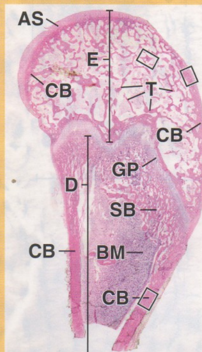

L
HC
L
IL


L
L

• LÁMINA 12 Tejido óseo y huesos

El **tejido óseo** es uno de los tejidos conjuntivos especializados y se caracteriza por una matriz extracelular mineralizada. La mineralización de la matriz distingue el tejido óseo de los otros tejidos conjuntivos y lo convierte en un tejido muy duro que es capaz de proveer sostén y protección al cuerpo. El mineral es fosfato de calcio en la forma de cristales de hidroxiapatita. Además de su función de sostén, el tejido óseo también sirve como sitio de almacenamiento de calcio y fosfato. Ambos elementos pueden movilizarse de la matriz ósea y ser captados por la sangre para mantener las concentraciones normales según la necesidad. La matriz ósea contiene colágeno tipo I y, en cantidades pequeñas, varios otros tipos de colágeno (p. ej., los tipos V, III, XI y XIII). También hay otras proteínas matriciales que constituyen la sustancia fundamental del tejido óseo, como glucoproteínas multiadhesivas, macromoléculas de proteoglucanos, factores de crecimiento y citocinas. De modo típico, el tejido óseo se estudia en preparados histológicos en los que se ha eliminado el contenido de calcio (tejido óseo descalcificado), lo cual permite cortarlo como otros tejidos blandos.

MICROFOTOGRAFÍA DE ORIENTACIÓN: la microfotografía de orientación muestra el extremo proximal de un húmero descalcificado de un lactante. El interior de la cabeza del hueso, la epífisis *(E)*, consiste en tejido óseo esponjoso compuesto por una red de espículas o trabéculas *(T)* anastomosadas. La porción externa consiste en una capa densa de tejido óseo compacto *(CB)*. Su espesor varía en las diferentes partes del hueso. El cuerpo de este hueso, la diáfisis *(D)*, también está compuesto por tejido óseo compacto *(CB)* en la periferia y tejido óseo esponjoso *(SB)* en el interior. Dentro de la diáfisis del hueso también hay médula ósea *(BM)*, la cual en esta etapa de la vida se compone de tejido hematopoyético. El tejido cartilaginoso también es un componente del hueso y se encuentra en la superficie articular *(AS)* y en el disco epifisario *(GP)*. Este último se describe en una lámina más adelante.



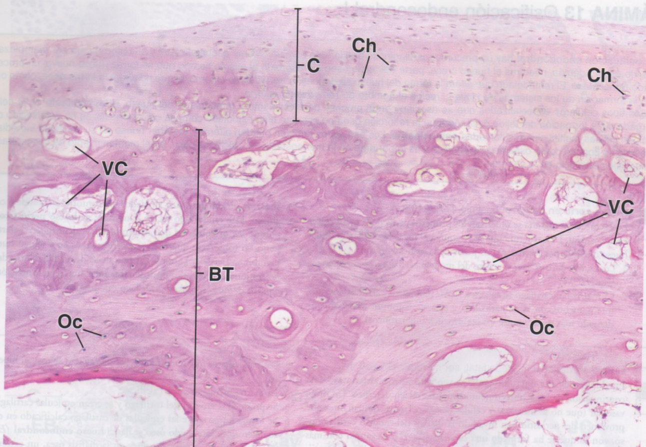
Tejido óseo compacto, ser humano, H-E, 178 ×.
Aquí se muestra con más aumento la región incluida en el recuadro superior derecho de la microfotografía de orientación que contiene **tejido óseo compacto** de la epífisis. La parte más pálida corresponde a tejido cartilaginoso *(C)* que sirve como superficie articular de la epífisis. Obsérvense los grupos isógenos de condrocitos *(Ch)*, un rasgo característico del cartílago en crecimiento. Por debajo del tejido cartilaginoso hay tejido óseo *(BT)*, el cual se distingue del primero por la disposición de sus células, los osteocitos *(Oc)*. Los osteocitos se encuentran dentro de la matriz ósea pero de modo típico sólo se identifican por su núcleo. Dado que la matriz ósea se deposita en capas (laminillas) es característico que el tejido óseo exhiba patrones lineales o circulares que aparecen como estriaciones. Los espacios irregulares que se ven en el tejido óseo corresponden a conductos vasculares *(VC)*, los cuales contienen células formadoras de tejido óseo y vasos sanguíneos.

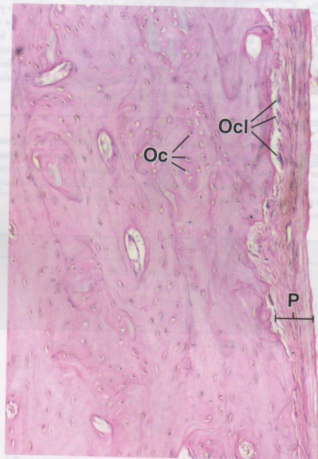
Tejido óseo compacto, ser humano, H-E, 135 ×.
Aquí se muestra con más aumento el tejido óseo de la diáfisis incluido en el rectángulo inferior derecho de la microfotografía de orientación. La superficie externa del hueso está cubierta por un tejido conjuntivo denso conocido como **periostio** *(P)*. El resto del tejido que aparece en la microfotografía es tejido óseo compacto. De nuevo, los osteocitos *(Oc)* se identifican por su núcleo dentro de la matriz ósea. Otra característica digna de mención en este hueso en proceso de crecimiento es la presencia de osteoclastos *(Ocl)*, células encargadas de la resorción del tejido óseo. Los osteoclastos son células grandes multinucleadas que se encuentran en los sitios en los que está ocurriendo remodelado óseo (véase la Lámina 14).

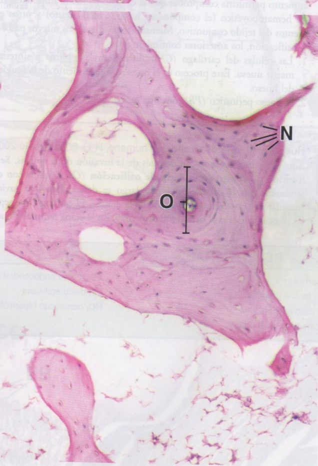
Tejido óseo esponjoso, ser humano, H-E, 135 ×.
Aquí se muestra con más aumento la región incluida en el rectángulo superior izquierdo de la microfotografía de orientación que contiene **tejido óseo esponjoso** de la epífisis. Aunque en este sitio el tejido óseo forma una estructura tridimensional consistente en trabéculas ramificadas, su organización estructural y sus componentes son los mismos que los del tejido óseo compacto. Obsérvense los núcleos de los osteocitos *(N)*. Conforme el hueso madura el tejido óseo se reorganiza y forma osteonas *(O)*, las cuales consisten en un conducto vascular central y capas (laminillas) circundantes de matriz ósea. Los dos espacios circulares corresponden a sitios en los que el tejido óseo se ha resorbido para ser reemplazado por tejido nuevo en la forma de osteonas. Los espacios que rodean la estructura trabecular contienen médula ósea compuesta sobre todo por adipocitos. También hay otras células que tienen la capacidad de formar tejido óseo y tejido hematopoyético.

REFERENCIAS

AS, superficie articular
BM, médula ósea
BT, tejido óseo
C, cartílago
CB, hueso compacto
Ch, condrocitos
E, epífisis
GP, disco epifisario
N, núcleos
O, osteonas
Oc, osteocitos
Ocl, osteoclastos
P, periostio
SB, hueso esponjoso
T, trabéculas
VC, conductos vasculares

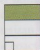

C
Ch
Ch
VC
VC
BT
Oc
Oc


Ocl
Oc
P


N
O

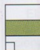
• LÁMINA 13 Osificación endocondral I

En la **osificación endocondral** hay un precursor cartilaginoso proliferante que sirve como esqueleto fetal y se resorbe para ser reemplazado por tejido óseo. Además, mientras el hueso crece, parte del tejido óseo es resorbido al mismo tiempo que se forma hueso nuevo, un proceso llamado remodelado. El remodelado que altera la forma del hueso se denomina *remodelado externo*; el que no altera la forma ósea, como ocurre en la formación de los sistemas de Havers, recibe el nombre de *remodelado interno*.
Hay dos tipos celulares especializados que se asocian con el proceso de crecimiento y remodelado del hueso. El **osteoblasto** es la célula encargada de la formación del tejido óseo. Aunque la resorción ósea no está tan bien estudiada como la osteogénesis, se ha establecido que participan células multinucleadas llamadas **osteoclastos**. Los osteocitos también pueden alterar y resorber hueso en su vecindad inmediata. El proceso se conoce como *osteólisis osteocítica* y es importante en la homeostasis del calcio, es decir, en el mantenimiento de concentraciones normales de calcio en la sangre.



Hueso corto en desarrollo, simio, H-E, 240 ×.
En esta microfotografía se muestran los primeros pasos de la **osificación endocondral**. La estructura que se ve aquí es el modelo cartilaginoso del hueso que está por formarse. Los pasos de la osificación son:

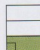
1. Los condrocitos *(C)* en el centro del modelo cartilaginoso se hipertrofian *(HC)*.
2. La matriz del cartílago se calcifica *(CM)* (La matriz calcificada se tiñe intensamente con la hematoxilina y aparece como un material condensado más oscuro entre los condrocitos hipertróficos).
3. Se forma un collarete óseo alrededor del contorno del modelo cartilaginoso. Este tejido óseo recibe el nombre de **hueso perióstico** *(PB)* porque los osteoblastos que lo producen se desarrollan a partir del periostio (obsérvese que el hueso perióstico es en realidad hueso de membrana [véase la Lámina 15] porque se desarrolla dentro del tejido conjuntivo que rodea inmediatamente el hueso en formación y no a partir de una espícula de cartílago calcificado).



Hueso en desarrollo, dedo fetal, ser humano, H-E, 60 ×.
En el hueso de esta microfotografía se ven fenómenos posteriores y una continuación de los acontecimientos iniciales recién descritos. Un brote vascular (que no se muestra) y células perivasculares acompañantes que provienen del periostio han invadido la diáfisis del modelo cartilaginoso, con lo que se ha formado una cavidad *(Cav)*. Un examen con más aumento permitiría comprobar que la cavidad contiene adipocitos, tejido hematopoyético (el componente basófilo azul oscuro) y otros elementos del tejido conjuntivo. Mientras se producen los nuevos pasos de la osificación, los anteriores continúan:

1. Las células del cartílago *(C)* proliferan en las epífisis y sintetizan matriz nueva. Este proceso es el que causa el aumento de la longitud del hueso.
2. El hueso perióstico *(PB)* continúa formándose.
3. Los condrocitos que se enfrentan con la cavidad se tornan hipertróficos.
4. La matriz cartilaginosa se calcifica.
5. Se produce la erosión del cartílago y se crean espículas cartilaginosas.
6. Se forma hueso sobre las espículas de cartílago calcificado en el frente de erosión; este tejido óseo se llama **hueso endocondral** *(EB)*.

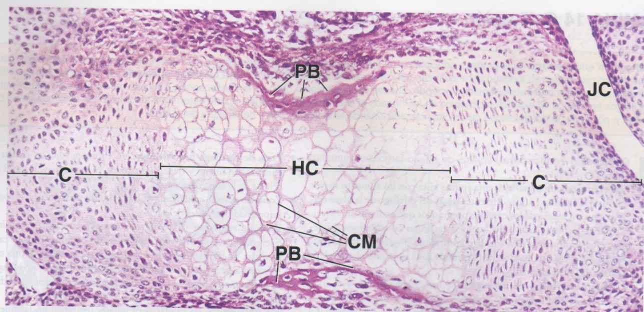
Conforme continúan estos procesos en la diáfisis ósea, un extremo del modelo cartilaginoso (la epífisis) es invadido por vasos sanguíneos y tejido conjuntivo del periostio (brote perióstico) y sufre los mismos cambios que se produjeron antes en la diáfisis (excepto que no se forma hueso perióstico). Este mismo proceso luego ocurre en el otro extremo del hueso. En consecuencia, en cada extremo del hueso largo en desarrollo se crea una placa cartilaginosa (disco epifisario) que está ubicada entre dos sitios de formación ósea.



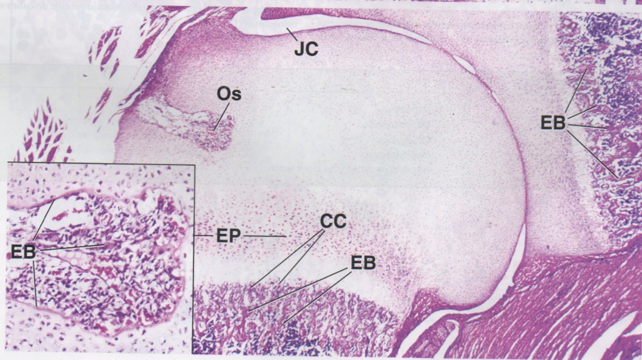
Hueso largo en desarrollo, ser humano, H-E, 60 ×; detalle 200 ×.
Aquí se ve una etapa inicial después de la invasión de la epífisis. Se ha formado un **centro secundario de osificación** *(Os)* y, junto con este fenómeno, en la cabeza del hueso largo se desarrollará una cavidad medular de contenido semejante al de la diáfisis. El cartílago que separa las dos cavidades es el disco epifisario *(EP)*. En la etapa temprana que se muestra en esta foto el disco todavía no está bien definido. A pesar del agrandamiento de la cavidad de la epífisis, el cartílago restante entre las dos cavidades persiste como un disco o placa hasta el cese del crecimiento. El *detalle* muestra un poco de cartílago calcificado y la formación de hueso endocondral *(EB)* en el centro secundario de osificación.

REFERENCIAS

C, cartílago
Cav, cavidad medular
CC, cartílago calcificado
CM, matriz calcificada
EB, hueso endocondral
EP, disco epifisario
HC, condrocito hipertrófico
JC, cavidad articular
Os, centro secundario de osificación
PB, hueso perióstico


PB
JC
C
HC
C
CM
PB


C
PB
EB
Cav
JC
EB
C
PB


JC
Os
EB
EB
EP
CC
EB

• LÁMINA 14 Osificación endocondral II

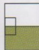
La **osificación endocondral** es el proceso principal por el cual los huesos largos, por ejemplo, los huesos del esqueleto axial y apendicular y de los dígitos, aumentan su longitud para alcanzar sus dimensiones adultas. Mientras haya **cartílago epifisario** entre los centros de osificación diafisario y epifisario el hueso seguirá creciendo. El cese del crecimiento óseo es la consecuencia del cese del crecimiento intersticial de los cartílagos epifisarios. El examen radiológico de los huesos al final de la adolescencia puede determinar si todavía hay disco epifisario cartilaginoso y, por ende, la potencialidad de crecimiento adicional de la longitud ósea y de la altura del cuerpo.



Osificación endocondral, epífisis de hueso largo, ser humano, H-E, 80 ×; detalle 380 ×.

Ésta es una microfotografía de una epífisis vista con un aumento mayor que el de la Lámina 13. Las diferentes zonas del cartílago de la placa epifisaria son un reflejo de los cambios progresivos que ocurren en el crecimiento endocondral activo del hueso. Estas zonas no están bien delineadas y los límites entre ellas son algo arbitrarios. Progresan hacia la cavidad medular *(M)*, de modo que la primera zona es la más alejada de la cavidad. Hay cinco zonas:

- **Zona de cartílago de reserva** *(RC)*. Los condrocitos de esta zona todavía no han comenzado a participar en el crecimiento del hueso; por consiguiente, son células de reserva. Estas células son pequeñas y no están agrupadas (suele haber sólo una en cada laguna). En algún momento algunas de estas células proliferarán y sufrirán las modificaciones propias de la zona siguiente.
- **Zona de cartílago en proliferación** *(PC)*. Las células de esta zona aumentan en cantidad; son un poco más grandes que las células de reserva y están cerca de sus vecinas; comienzan a formar hileras.
- **Zona de cartílago hipertrófico** *(HC)*. En esta zona las células están alineadas en hileras y tienen un tamaño bastante mayor que el de las células de la zona precedente.
- **Zona de matriz calcificada** *(CM)*. Aquí la matriz cartilaginosa está impregnada con sales de calcio.
- **Zona de resorción** *(R)*. Esta zona consiste en cartílago erosionado que está en contacto directo con el tejido conjuntivo de la cavidad medular. Se forman espículas cartilaginosas (en realidad, una estructura con aspecto de panal de abejas a la altura de los vasos sanguíneos que avanzan) porque las células pericapilares invaden y resorben en forma de puntas de lanza y no a lo largo de un frente recto. Específicamente, las células pericapilares irrumpen en las hileras de condrocitos hipertróficos y dejan por un tiempo cartílago calcificado *(C)* entre estas hileras de células. De esta manera se forman espículas de cartílago calcificado. Luego en la superficie de estas espículas cartilaginosas calcificadas los osteoblastos *(Ob)* depositan hueso endocondral *(EB)*, con lo que se forman *espículas mixtas* como se ve en el *detalle*.



Osificación endocondral, epífisis de hueso largo, ser humano, H-E, 150 ×; detalle 380 ×.

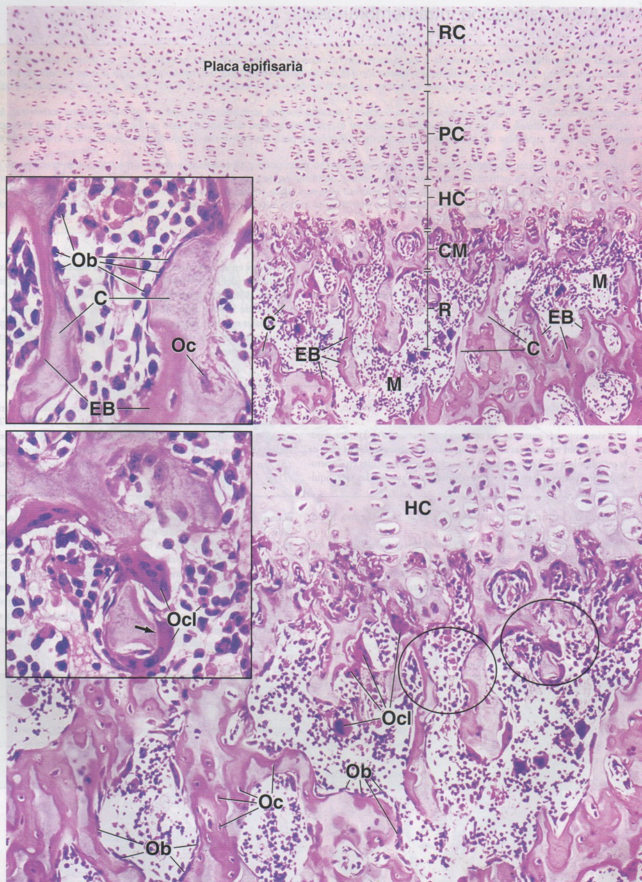
Éste es un aumento mayor de la región central de la mitad inferior de la microfotografía de arriba. Se ven **espículas de cartílago calcificado** sobre las cuales se ha depositado tejido óseo. En la parte inferior de la foto las espículas ya han crecido para crear trabéculas óseas que se anastomosan. Estas trabéculas iniciales todavía contienen restos del cartílago calcificado, según delata el color azul pálido de la matriz cartilaginosa (comparado con la tinción roja del hueso). Los osteoblastos *(Ob)* están alineados en la superficie de las espículas donde la formación ósea es activa.

El *detalle superior* muestra con más aumento la superficie de varias espículas incluidas en la *circunferencia de la izquierda* de la foto de abajo. Obsérvense los osteoblastos *(Ob)*, algunos de los cuales están comenzando a sintetizar tejido óseo sobre el cartílago calcificado *(C)*. En la parte inferior derecha del *detalle* se ve hueso *(EB)* con un osteocito *(Oc)* ya incluido en la matriz ósea.

El *detalle inferior*, que corresponde a un aumento mayor de la región contenida en la *circunferencia de la derecha* de la microfotografía de abajo, muestra varios osteoclastos *(Ocl)*. Están adosados a la espícula, que en su mayor parte es cartílago. Se ve una pequeña cantidad de tejido óseo, que es el material teñido de rojo en este *detalle*. Obsérvese la región clara *(flecha)* que corresponde al borde festoneado del osteoclasto. La inspección de la microfotografía de abajo permite descubrir varios osteoclastos *(Ocl)* más.

REFERENCIAS

C, cartílago calcificado
CM, zona de matriz calcificada
EB, hueso endocondral
HC, zona de cartílago hipertrófico
M, médula
Ob, osteoblasto
Oc, osteocito
Ocl, osteoclasto
PC, zona de cartílago en proliferación
R, zona de resorción
RC, zona de cartílago de reserva
flecha, borde festoneado del osteoclasto
Epiphyseal plate, disco epifisario


Placa epifisaria
RC
PC
HC
CM
R
M
EB
C
C
EB
M
Ob
C
Oc
EB
HC
Ocl
Ocl
Ob
Oc
Ob

• LÁMINA 15 Osificación intramembranosa

La **osificación intramembranosa** está limitada a los huesos que no necesitan desempeñar una función precoz de sostén, por ejemplo, los huesos planos del cráneo. Este proceso requiere la proliferación y la diferenciación de células del mesénquima para que se conviertan en *osteoblastos.* Estas células formadoras de tejido óseo sintetizan sustancia fundamental y colágeno. La matriz inicial, llamada *osteoide,* se calcifica para formar el hueso.

Conforme los osteoblastos continúan la secreción de su producto, algunos quedan atrapados dentro de la matriz y entonces comienzan a llamarse *osteocitos.* Estas células son las encargadas de mantener el nuevo tejido óseo formado. El resto de los osteoblastos sigue el proceso de formación ósea en la superficie del hueso. Son capaces de multiplicarse para mantener una población adecuada para el crecimiento continuo.

Este hueso neoformado aparece primero como *espículas* que aumentan de tamaño y se conectan entre sí a medida que el crecimiento progresa, con lo que se forma una estructura trabecular tridimensional de forma semejante a la del futuro hueso maduro. Los intersticios contienen vasos sanguíneos y tejido conjuntivo (mesénquima). Conforme el hueso sigue creciendo ocurre remodelado. Éste comprende la resorción de regiones focales de tejido óseo por los *osteoclastos* para mantener la forma adecuada en relación con el tamaño y para permitir la buena irrigación vascular durante el proceso de crecimiento.



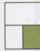
Osificación intramembranosa, cabeza fetal, ser humano, tricrómica de Mallory, 45 ×.

Un corte transversal de la mandíbula fetal, como se ve en esta etapa bastante temprana del desarrollo, contiene **espículas óseas** *(BS)* de formas y tamaños diversos. Las espículas óseas se anastomosan y, en tres dimensiones, adoptan la forma general de la mandíbula. Otras estructuras presentes que sirven para la orientación son los **dientes en desarrollo** *(DT),* el extremo del cartílago de Meckel *(MC)* en el llamado proceso madibular (visible en el lado izquierdo) y la cavidad bucal *(OC).* En la superficie inferior del espécimen aparece la epidermis *(Ep)* de la región del mentón. Una gran parte de la lengua en desarrollo se ve en la mitad superior de la foto. Aquí la lengua consiste principalmente en fibras musculares estriadas viscerales en proceso de desarrollo que se organizan tridimensionalmente con una disposición ortogonal que es característica de este órgano.



Osificación intramembranosa, cabeza fetal, ser humano, tricrómica de Mallory, 175 ×.

Esta vista con más aumento del contenido del *recuadro* de la microfotografía superior muestra las anastomosis entre las **espículas óseas** *(BS)* de la mandíbula fetal. En los espacios limitados por las espículas en desarrollo y a su alrededor hay tejido mesenquimático. Estas células mesenquimáticas darán origen a osteoblastos nuevos y a las células que formarán los componentes vasculares del hueso. El tejido conjuntivo *(CT)* más denso se diferenciará en el periostio en un lado de la mandíbula en desarrollo. Otras estructuras que se ven en este campo son vasos sanguíneos *(BV)* en abundancia y el órgano del esmalte de un diente en desarrollo *(DT).*

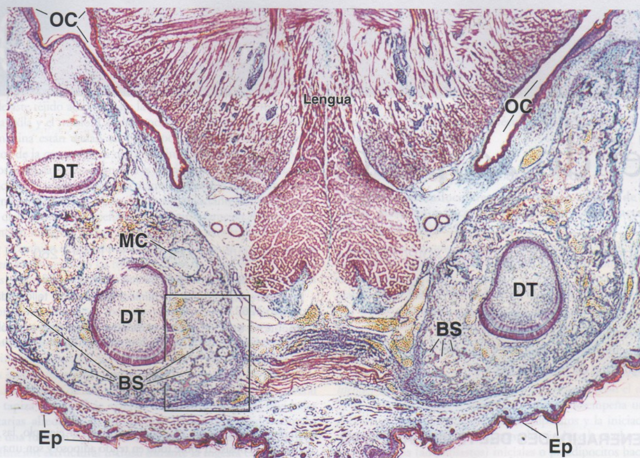


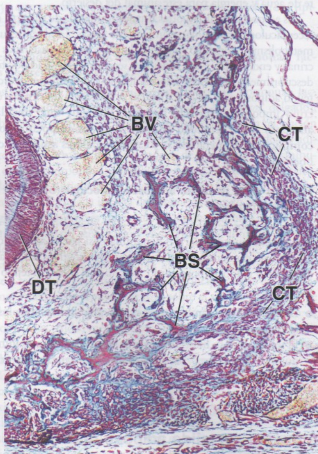
Osificación intramembranosa, cabeza fetal, ser humano, tricrómica de Mallory, 350 ×.

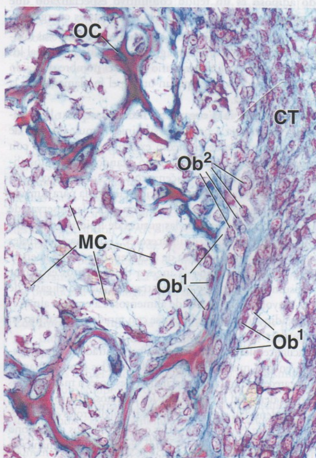
En esta microfotografía con más aumento de una parte del campo que aparece en la foto inferior izquierda puede verse con claridad la diferencia entre el osteoide recién depositado (que se tiñe de azul) y la matriz ósea mineralizada (que se tiñe de rojo). Los **osteoblastos** aparecen con dos niveles de actividad diferentes. Los que son relativamente inactivos y están adosados a osteoide bien formado *(Ob^1)* exhiben siluetas nucleares alargadas y parecen aplanados sobre la superficie del osteoide. En cambio, los osteoblastos *(Ob^2)* que están secretando nuevo osteoide de manera activa aparecen como células prismáticas altas contiguas al osteoide. En una de las espículas se ve una célula que está completamente rodeada por matriz ósea; es un osteoblasto que ha quedado atrapado en su propia secreción y ahora recibe el nombre de **osteocito** *(OC).* Con este aumento se identifican bien las características de tejido conjuntivo muy laxo del mesénquima y la escasez de las células mesenquimáticas *(MC).* El tejido conjuntivo *(CT)* muy celular en el margen derecho de la foto corresponde al periostio en desarrollo. Algunas de sus células también se convertirán en osteoblastos para permitir el crecimiento del hueso desde su superficie.

REFERENCIAS

BS, espículas óseas
BV, vasos sanguíneos
CT, tejido conjuntivo
DT, diente en desarrollo
Ep, epitelio
MC, cartílago de Meckel (microfotografía superior)
MC, células mesenquimáticas (microfotografía inferior derecha)
Ob^1, osteoblasto inactivo
Ob^2, osteoblasto activo
OC, cavidad bucal (microfotografía superior)
OC, osteocito (microfotografía inferior derecha)
Tongue, lengua


OC
Lengua
OC
DT
MC
DT
DT
BS
BS
Ep
Ep


BV
CT
BS
DT
CT


OC
CT
Ob2
MC
Ob1
Ob1

capítulo 9

Tejido adiposo

GENERALIDADES DEL TEJIDO ADIPOSO

El tejido adiposo es un tejido conjuntivo especializado que cumple una función importante en la homeostasis energética.

En todo el tejido conjuntivo laxo aparecen células adiposas (**adipocitos**) individuales o reunidas en grupos. El tejido en el cual los adipocitos son el tipo celular primario recibe el nombre de **tejido adiposo**. Los adipocitos desempeñan un papel fundamental en la homeostasis energética.

Para su supervivencia el organismo necesita asegurar la entrega continua de energía a pesar del suministro muy variable de sustancias nutritivas desde el medio externo. Para cumplir con las exigencias energéticas del organismo cuando escasean los alimentos, el tejido adiposo almacena con eficacia el exceso de energía. El organismo tiene una capacidad limitada para almacenar hidratos de carbono y proteínas, por ende, las reservas de energía se almacenan dentro de las **gotitas de lípidos** de los adipocitos en la forma de **triacilgliceroles**. Los triacilgliceroles representan una forma dinámica de **almacenamiento de la energía** que se acrecienta cuando la ingesta de alimentos es mayor que el consumo energético y queda atrapada cuando el gasto de energía es mayor que la ingesta de alimentos. La energía almacenada en los adipocitos puede liberarse con rapidez para su uso en otros sitios del organismo.

Los triacilgliceroles son la forma más concentrada de almacenamiento de energía metabólica disponible para los seres humanos. Dado que carecen de agua, los triacilgliceroles poseen más o menos el doble de la densidad energética de los hidratos de carbono y las proteínas. La densidad energética de los triacilgliceroles es de alrededor de 37,7 kJ/g (9 cal/g), mientras que los hidratos de carbono y las proteínas tienen 16,8 kJ/g (4 cal/g). En el caso de la inanición (privación de alimentos), los triacilgliceroles son una fuente esencial de agua y energía. Algunos animales pueden depender sólo del agua metabólica obtenida por la oxidación de los ácidos grasos para el mantenimiento de su equilibrio hídrico. Por ejemplo, las gibas del camello consisten sobre todo en tejido adiposo y son una fuente de agua y energía para este animal del desierto.

Los adipocitos realizan otras funciones además de su papel como receptáculos para el almacenamiento de grasas. También regulan el metabolismo energético mediante la secreción de sustancias paracrinas y endocrinas. Estas funciones secretoras de los adipocitos, de descubrimiento reciente, han cambiado las opiniones acerca del tejido adiposo, que en la actualidad se considera un **órgano endocrino** importante. **Ya hay bastantes indicios que vinculan el aumento de la actividad endocrina de los adipocitos con las complicaciones metabólicas y cardiovasculares asociadas con la obesidad.**

Hay dos tipos de tejido adiposo: unilocular (blanco) y multilocular (pardo).

Los dos tipos de tejido adiposo, **tejido adiposo unilocular** y **tejido adiposo multilocular**, se denominan así por el aspecto de sus células bajo el microscopio. Los nombres alternativos, tejido adiposo blanco y tejido adiposo pardo, describen el color del tejido en su estado fresco.

- El tejido adiposo unilocular es el tipo predominante en los seres humanos adultos.
- El tejido adiposo multilocular se encuentra en los seres humanos durante la vida fetal pero disminuye a lo largo de la primera década después del nacimiento.

TEJIDO ADIPOSO UNILOCULAR

Función del tejido adiposo unilocular

El tejido adiposo unilocular tiene como funciones principales almacenar energía, aislar térmicamente, amortiguar los órganos vitales y secretar hormonas.

El tejido adiposo unilocular forma una capa llamada panículo adiposo o hipodermis en el tejido conjuntivo subcutáneo. Dado que la conductividad térmica del tejido adiposo sólo es más o menos la mitad de la del músculo esquelético, la capa subcutánea de tejido conjuntivo provee un aislamiento importante contra el frío porque reduce la pérdida de calor. Se encuentran concentraciones de este tejido adiposo bajo la piel del abdomen, la región glútea, la axila y el muslo. Las diferencias entre las siluetas masculina y femenina están dadas, en parte, por diferencias sexuales en el espesor de la capa adiposa de las distintas regiones del cuerpo. En ambos sexos, la región mamaria es un sitio preferencial para la acumulación del tejido adiposo; la mama no lactante tiene como componente principal este tejido. En la mujer lactante, este tejido adiposo de la mama desempeña un papel importante en el sustento de la función materna. Provee lípidos y energía para la producción de leche y también es un sitio de síntesis de diferentes factores de crecimiento que modulan las respuestas a los distintos esteroides, proteínas y hormonas que actúan sobre la función de la glándula mamaria.

Como localizaciones internas preferentes del tejido adiposo pueden mencionarse el omento mayor, el mesenterio y el espacio retroperitoneal, en donde suele ser abundante alrededor de los riñones. También se encuentra en la médula ósea y entre otros tejidos para rellenar espacios. En las palmas de las manos y en las plantas de los pies, por debajo del pericardio visceral (que tapiza la superficie externa del corazón) y en las cavidades orbitarias alrededor de los globos oculares, el tejido adiposo tiene una función estructural de almohadilla protectora. Retiene esta función estructural incluso durante la ingesta calórica reducida ya que cuando los adipocitos de otros sitios pierden sus lípidos este tejido adiposo estructural no disminuye.

El tejido adiposo unilocular produce varias hormonas, factores de crecimiento y citocinas.

Los adipocitos sintetizan y secretan activamente hormonas, factores de crecimiento y citocinas. La leptina [gr. *leptos*, delgado], una hormona peptídica de 16 kDa que interviene en la regulación de la homeostasis energética, es un producto exclusivo de los adipocitos. Esta hormona inhibe la ingesta de alimentos y la disminución del peso corporal, al igual que estimula el ritmo metabólico. Así, la leptina cumple los criterios para un factor de saciedad circulante que controla la ingesta de alimentos cuando el depósito de energía del organismo es suficiente. La leptina también participa en un mecanismo de señalización endocrino que informa sobre el estado energético del tejido adiposo a los centros que regulan la ingesta de alimentos. Actúa sobre el sistema nervioso central al fijarse a receptores específicos ubicados principalmente en el hipotálamo. Además, la leptina informa sobre el estado de reserva de combustible en los adipocitos de los sitios de almacenamiento de lípidos a otros tejidos metabólicamente activos (p. ej., desde el tejido adiposo al muscular de un sitio diferente).

Además de la leptina, el tejido adiposo secreta angiotensinógeno (AGE), adiponectina y resistina y produce hormonas esteroides (testosterona, estrógenos y glucocorticoides). El AGE se sintetiza en otros tejidos, incluido el tejido hepático; el aumento de la producción de este péptido hormonal contribuye a la hipertensión (tensión arterial elevada), que es una complicación frecuente de la obesidad. Las hormonas sexuales y los glucocorticoides no se sintetizan *de novo*, sino que surgen de la conversión de formas inactivas por la acción de enzimas específicas expresadas en los adipocitos. Por consiguiente, estas enzimas pueden influir sobre el perfil de esteroides sexuales de las personas obesas. En la obesidad el aumento de la secreción de **factores de crecimiento** (factor de necrosis tumoral α [TNF-α], factor de crecimiento transformante β [TGF-β] y factor de crecimiento símil insulina I [IGF-I]) y **citocinas** (interleucina 6 y prostaglandinas) estaría vinculado con alteraciones metabólicas y la aparición de diabetes. En el Cuadro 9.1 se reseñan las moléculas producidas por los adipocitos y sus funciones.

Diferenciación de los adipocitos

Los adipocitos uniloculares se diferencian a partir de células madre mesenquimáticas bajo el control de los factores de transcripción PPARγ/RXR.

Los primeros histólogos no se decidían acerca de si el tejido adiposo era un tejido específico, distinto del tejido conjuntivo, o si simplemente era tejido conjuntivo ordinario en el cual los fibroblastos almacenaban inclusiones de lípidos. La opinión actual es que los adipocitos son un tipo celular específico derivado de las células madre mesenquimáticas indiferenciadas que están en la adventicia de las vénulas pequeñas (Fig. 9.1). Los datos actuales indican que un factor de transcripción llamado receptor gamma activado por proliferante peroxisómico (PPARγ = *peroxisome proliferator-activated receptor gamma*) en un complejo con el receptor X de retinoide (RXR = *retinoid X receptor*) desempeña un papel decisivo en la diferenciación de los adipocitos y la iniciación del metabolismo de los lípidos. El complejo induce la maduración de los lipoblastos (adipoblastos) iniciales o preadipocitos hacia células adiposas o adipocitos del tejido adiposo unilocular. La mayoría de los genes diana del PPARγ en el tejido adiposo ejercen un efecto sobre los mecanismos lipogénicos e inician el almacenamiento de triacilgliceroles. En consecuencia, PPARγ/RXR se considera un regulador tipo "interruptor maestro" de la diferenciación de los adipocitos.

El tejido adiposo unilocular comienza a formarse a mitad de la vida fetal.

Los lipoblastos que en un principio se desarrollan en el feto a partir de células del estroma vascular situadas lo largo de los vasos sanguíneos de pequeño calibre no poseen lípidos. Aun así, estas células están predestinadas (comprometidas) a convertirse en adipocitos ya en esta etapa precoz mediante la expresión de los factores de transcripción PPARγ/RXR. A veces, los conjuntos de estas células reciben el nombre de órganos adiposos primitivos. Éstos se caracterizan por la presencia de lipoblastos iniciales y capilares que proliferan activamente. La acumulación de lípidos en los lipoblastos produce la morfología típica de los adipocitos.

Los lipoblastos iniciales parecen fibroblastos pero adquieren inclusiones lipídicas pequeñas y una lámina externa delgada.

Estudios con el microscopio electrónico de transmisión (MET) permitieron comprobar que los lipoblastos iniciales tenían una configuración alargada, prolongaciones citoplasmáticas múltiples y una abundancia de membranas de retículo endoplasmático y de aparato de Golgi. Conforme se inicia la diferenciación lipoblástica aumenta la cantidad de vesículas y disminuye el retículo endoplasmático rugoso (RER). En un polo del citoplasma aparecen inclusiones lipídicas pequeñas. También aparecen vesículas pinocíticas

CUADRO 9.1 Reseña de las moléculas sintetizadas y secretadas por el tejido adiposo y sus funciones

Molécula	Función o efecto principal
Adipofilina	Sirve como un marcador específico de la acumulación de lípidos en las células
Adiponectina, proteína adipocítica relacionada con el complemento (ACRP30)	Estimula la oxidación de los ácidos grasos Disminuye los triacilgliceroles plasmáticos y las concentraciones de glucosa y aumenta la sensibilidad de las células a la insulina Desempeña un papel en la patogenia de la hiperlipidemia combinada familiar Se correlaciona con la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia
Adipsina	Serina proteinasa que regula el metabolismo del tejido adiposo porque facilita el almacenamiento de los ácidos grasos y estimula la síntesis de triacilgliceroles
Angiotensinógeno (AGE) y angiotensina II (AngII)	El angiotensinógeno (AGE) es el precursor de la angiotensina II (AngII), molécula vasoactiva que regula la tensión arterial y la concentración sérica de los electrolitos, también participa en el metabolismo y la diferenciación del tejido adiposo Durante el desarrollo, la AngII inhibe la diferenciación de los lipoblastos; en los adipocitos maduros regula el almacenamiento de los lípidos
Factor de crecimiento símil insulina I (IGF-I)	Estimula la proliferación de una gran variedad de células y media muchos de los efectos de la hormona del crecimiento
Factor de crecimiento transformante β (TGF-β)	Regula una amplia variedad de respuestas biológicas, a saber: proliferación, diferenciación, apoptosis y desarrollo
Factor de necrosis tumoral α (TNF-α)	Interfiere el mecanismo de señalización del receptor de insulina y es una causa probable del desarrollo de resistencia a la insulina en la obesidad
Inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1)	Inhibe el sistema fibrinolítico Las concentraciones elevadas se asocian con un aumento de la formación de coágulos
Interleucina 6 (IL-6)	Interacciona con células del sistema inmunitario y regula el metabolismo de la glucosa y los lípidos Disminuye la actividad del tejido adiposo en el cáncer y en otros trastornos que llevan a la caquexia (emaciación)
Leptina	Regula el apetito y el consumo energético del organismo Envía señales al encéfalo acerca de los depósitos grasos del cuerpo Aumenta la formación de vasos nuevos (angiogénesis) Participa en el control de la tensión arterial porque regula el tono vascular Inhibidor potente de la osificación
Prostaglandinas I_2 y $F_{2\alpha}$ (PGI_2 y $PGF_{2\alpha}$)	Contribuyen a regular la inflamación, la coagulación de la sangre, la ovulación, la menstruación y la secreción de ácido
Proteína estimulante de la acilación (ASP)	Influye sobre el ritmo de síntesis de triacilgliceroles en el tejido adiposo
Resistina	Aumenta la resistencia a la insulina Vinculada con la obesidad y con la diabetes tipo 2

Modificado de: Frühbeck G, Gomez-Ambrosi J, Muruzabal FJ, Burrell MA. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. Am J Physiol Endocrinol Metab 2001; 280:E827-E847.

y una **lámina externa**. La presencia de una lámina externa es una característica que distingue adicionalmente los adipocitos de las células propias del tejido conjuntivo.

Los lipoblastos intermedios se tornan ovoides conforme la acumulación de lípidos cambia las dimensiones celulares.

A medida que continúa el desarrollo, los lipoblastos iniciales adoptan una configuración ovalada. El aspecto más característico en esta etapa es la gran concentración de vesículas y **pequeñas gotitas de lípido** alrededor del núcleo que se extienden hacia ambos polos de la célula. En la periferia de las inclusiones lipídicas aparecen partículas de glucógeno y ahora se tornan más obvias las vesí-

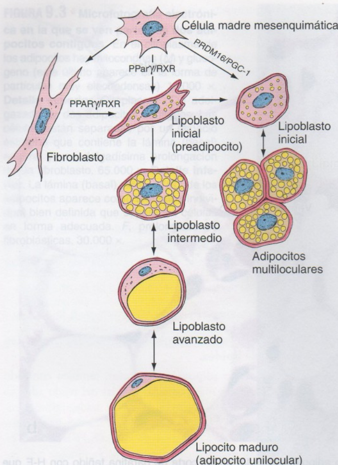


FIGURA 9.1 • **Desarrollo de las células del tejido adiposo.** Al igual que todas las células del tejido conjuntivo, los adipocitos derivan de células madre mesenquimáticas indiferenciadas. Mediante la expresión de los factores de transcripción PPARγ/RXR quedan predestinadas a convertirse en lipoblastos iniciales (preadipocitos), los cuales están destinados a seguir el desarrollo del linaje de los adipocitos uniloculares. Por medio de la expresión de los factores de transcripción PRDM16/PGC-1 las células madre se diferenciarán en lipoblastos iniciales predestinados a desarrollarse en el linaje de los adipocitos multiloculares. Los lipoblastos producen una lámina (basal) externa y comienzan a acumular muchas gotitas de lípidos en su citoplasma. En el tejido adiposo unilocular estas gotitas confluyen para formar una sola inclusión lipídica grande que por último ocupa casi toda la célula madura y comprime el núcleo y el citoplasma con sus orgánulos contra la membrana plasmática en la periferia celular. En el tejido adiposo multilocular las gotitas lipídicas individuales permanecen separadas.

culas pinocíticas y la lámina basal (o externa). Estas células se denominan **lipoblastos intermedios**.

El adipocito maduro se caracteriza por una sola inclusión lipídica muy grande rodeada por un delgado reborde de citoplasma.

En la etapa final de la diferenciación las células aumentan de tamaño y se tornan más esferoidales. Las gotitas de lípidos pequeñas confluyen para formar una **sola inclusión lipídica grande** que ocupa la porción central del citoplasma. El retículo endoplasmático liso (REL) es abundante, mientras que el RER es menos prominente. Estas células se denominan **lipoblastos avanzados**. Con el tiempo, la masa de lípidos comprime el núcleo y lo desplaza hacia una posición excéntrica, lo cual produce el aspecto en *anillo de sello* que se ve en los preparados teñidos con hematoxilina y eosina (H-E). Dado que estas células poseen una sola inclusión lipídica reciben el nombre de **adipocitos uniloculares** (lat. *unus*, uno; *loculus*, sitio o lugar pequeño) o lipocitos maduros.

Estructura de los adipocitos y del tejido adiposo

Los adipocitos uniloculares son células grandes, a veces con un diámetro de 100 µm o más.

Cuando están aislados, los **adipocitos uniloculares** son esferoidales, pero adoptan una forma ovalada o poliédrica al agruparse en el tejido adiposo. El gran tamaño de estas células es consecuencia de la acumulación de lípidos que además aplana el núcleo y lo desplaza hacia un lado; el citoplasma queda como un borde estrecho alrededor del lípido central. En los preparados de rutina las grasas se han disuelto por acción de los solventes orgánicos, como el xileno, y por consiguiente el aspecto del tejido adiposo es el de una malla delicada con diseños poligonales (Fig. 9.2). La fina hebra de la malla que separa los adipocitos contiguos corresponde al citoplasma de ambas células y a una pequeña cantidad de matriz extracelular. No obstante, esta hebra suele ser tan delgada que sus componentes no se pueden discernir con el microscopio óptico.

El tejido adiposo posee una irrigación sanguínea muy abundante y los capilares se pueden ver bien, por ejemplo, en el punto de la malla donde se encuentran varios adipocitos contiguos. Las impregnaciones argénticas permiten comprobar que los adipocitos están rodeados por fibras reticulares (colágeno tipo III), que son secretadas por estas células. Otras técnicas especiales confirman que en el tejido adiposo hay fibras nerviosas amielínicas y gran cantidad de mastocitos. En el Cuadro 9.2 se reseñan las características del tejido adiposo unilocular.

La inclusión lipídica del adipocito no está rodeada por membrana.

La microscopia electrónica de transmisión (MET) demuestra que la interfaz entre la grasa contenida y el citoplasma circundante del adipocito está compuesta por una capa de lípidos condensados de 5 nm de espesor, reforzada por **filamentos de vimentina** paralelos con un diámetro de 5 a 10 nm. Esta capa separa el contenido hidrófobo de la inclusión lipídica de la matriz citoplasmática hidrófila.

El citoplasma perinuclear del adipocito contiene un aparato de Golgi pequeño, ribosomas libres, cisternas de RER cortas, microfilamentos y filamentos intermedios. En el fino reborde de citoplasma que rodea la inclusión lipídica central también hay mitocondrias alargadas y muchas siluetas de REL (Fig. 9.3).

Regulación del tejido adiposo

Es casi imposible separar la regulación del tejido adiposo de los procesos digestivos y de las funciones del sistema nervioso central. Estas señales hormonales y nerviosas interconectadas que surgen del tejido adiposo, del tubo digestivo y del sistema nervioso central forman el **eje encefaloenteroadiposo** que regula el apetito, el hambre, la saciedad y la homeostasis energética (Fig. 9.4).

La cantidad de tejido adiposo en una persona está determinada por dos sistemas fisiológicos: uno asociado con la regu-

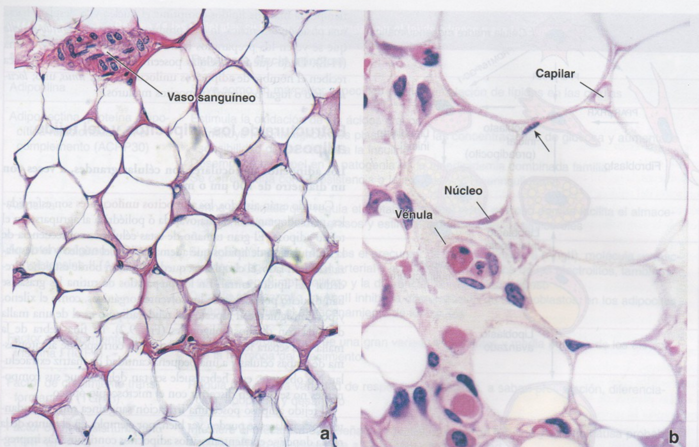


FIGURA 9.2 • **Tejido adiposo unilocular. a.** Microfotografía del tejido adiposo unilocular en un corte de parafina teñido con H-E que muestra su característico aspecto reticulado o de malla. Cada uno de los espacios vacíos contenía una sola gotita de lípido antes de que se disolviera durante la preparación de la muestra. Lo que aparece teñido por la eosina es el resto del citoplasma de los adipocitos y el tejido conjuntivo interpuesto entre las células. 320 ×. **b.** Microfotografía de gran aumento de una muestra de tejido adiposo unilocular fijada en glutaraldehído e incluida en plástico. En algunos sitios se ve el citoplasma de los adipocitos individuales y parte del núcleo de uno de ellos ha quedado en el plano del corte. Un segundo núcleo (*flecha*), que aparece en relación estrecha con una de las células adiposas, en realidad puede pertenecer a un fibroblasto; es difícil asegurarlo. Por el gran tamaño de los adipocitos, no es común ver el núcleo en una célula dada. En esta microfotografía también se señalan un capilar y una vénula. 950 ×.

lación del peso en el corto plazo y el otro asociado con la regulación del peso en el largo plazo.

La cantidad de tejido adiposo en una persona es regulada por dos sistemas fisiológicos. El primer sistema, que está asociado con la **regulación del peso en el corto plazo**, controla el apetito y el metabolismo en forma cotidiana. Recientemente se han vinculado con este sistema dos hormonas peptídicas sintetizadas en el tubo digestivo, conocidas como **ghrelina** (un estimulante del apetito) y **péptido YY (PYY)** (un supresor del apetito). El segundo sistema, que está asociado con la **regulación del peso en el largo plazo**, controla el apetito y el metabolismo en forma continua (durante meses o años). Dos hormonas principales, la **leptina** y la **insulina**, ejercen su efecto sobre este sistema junto con otras hormonas, como las hormonas tiroideas, los glucocorticoides y las hormonas hipofisarias (véase la Fig. 9.4).

La ghrelina y el péptido YY controlan el apetito como parte del sistema de regulación del peso corporal en el corto plazo.

El potente estimulante del apetito llamado **ghrelina**, descubierto no hace mucho, es un polipéptido pequeño, de 28 aminoácidos, producido por las células epiteliales gástricas. Además de su función estimulante del apetito, actúa sobre el lóbulo anterior de la glándula hipófisis para que libere hormona del crecimiento. En los seres humanos la ghrelina actúa a través de receptores ubicados en el **hipotálamo** para aumentar la sensación de hambre. Por lo tanto, se considera que es un factor "iniciador de la alimentación". Una mutación genética en el cromosoma 15 causa el **síndrome de Prader-Willi,** en el cual una producción excesiva de ghrelina conduce a una obesidad mórbida. En los enfermos con este síndrome suele comprobarse la alimentación compulsiva y una obsesión por el alimento ya desde muy jóvenes. El deseo de comer en estas personas es fisiológico y abrumador y resulta muy difícil de controlar. Si no se tratan, estos pacientes con frecuencia mueren antes de los 30 años por complicaciones atribuibles a la obesidad.

La pequeña hormona gastrointestinal de 36 aminoácidos de longitud llamada **péptido YY (PYY)** es producida por el intestino delgado y cumple una función importante en la promoción y el mantenimiento de la pérdida de peso porque induce una sensación de saciedad mayor poco después de una comida. También actúa a través de **receptores hipotalámicos** que **suprimen el apetito** y disminuye la ingesta alimentaria de las personas porque induce la saciedad y el deseo de dejar de comer. En estudios clínicos experimentales se ha demostrado que la infusión de PYY en los seres humanos reduce la ingesta de alimentos en un 33% en un período de 24 horas.

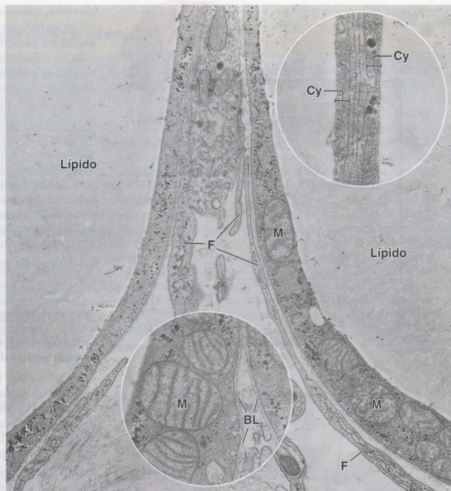


FIGURA 9.3 • Microfotografía electrónica en la que se ven partes de dos adipocitos contiguos. En el citoplasma de los adipocitos hay mitocondrias (*M*) y glucógeno (este último aparece en la forma de partículas muy electrodensas) 15.000 ×. **Detalle superior.** Citoplasma (*Cy*) adelgazado de dos adipocitos contiguos. Las células están separadas por un espacio estrecho que contiene la lámina (basal) externa y una delgadísima prolongación de un fibroblasto. 65.000 ×. **Detalle inferior.** La lámina (basal) externa (*BL*) de los adipocitos aparece como una capa individual bien definida que separa las células en forma adecuada. *F*, prolongaciones fibroblásticas. 30.000 ×.

Dos hormonas, la leptina y la insulina, tienen a su cargo la regulación del peso corporal en el largo plazo.

El descubrimiento del **gen de la leptina (ob)**, que codifica un RNA mensajero (mRNA) adiposoespecífico para leptina, ha mejorado los conocimientos sobre el mecanismo de la **homeostasis energética**. En modelos con animales de experimentación la adición de leptina recombinante a ratones *ob/ob* con deficiencia de leptina, obesos, hace que reduzcan la ingesta de alimento y pierdan alrededor del 30% de su peso corporal total después de dos semanas de tratamiento. **Pero a diferencia de lo que ocurre en los ratones mutantes, en la mayoría de las personas obesas las concentraciones de mRNA de leptina en el tejido adiposo, al igual que la concentración sérica de la leptina, están elevadas. Esto se comprobó en todos los tipos de obesidad, sin importar si las causas eran factores genéticos, lesiones hipotalámicas o un aumento en la eficiencia de la utilización de los alimentos. Por razones desconocidas, los adipocitos en estas personas obesas son resistentes a la acción de la leptina y la administración de leptina no reduce la cantidad del tejido adiposo. En cambio, en estudios con personas cuyo peso había disminuido y con pacientes afectados de anorexia nerviosa se comprobó que la concentración de mRNA de leptina en su tejido adiposo y la concentración sérica de leptina estaban significativamente reducidas. Datos clínicos recientes indican que es muy probable que la leptina proteja el organismo contra la pérdida de peso en los períodos de privación de alimento.**

La **insulina**, la hormona pancreática que **regula la glucemia** (concentración de glucosa en la sangre), también participa en la regulación del metabolismo del tejido adiposo. Estimula la conversión de glucosa por el adipocito en los triacilgliceroles de la inclusión lipídica. Al igual que la leptina, la insulina **regula el peso** porque actúa sobre centros nerviosos superiores en el hipotálamo. **A diferencia de la leptina, la insulina es necesaria para la acumulación de tejido adiposo. El diseño de fármacos antiobesidad actualmente está centrado en sustancias que puedan inhibir los mecanismos de señalización de la insulina y la leptina en el hipotálamo.**

Factores nerviosos y hormonales influyen en el depósito y la movilización de los lípidos.

Una de las principales funciones metabólicas del tejido adiposo comprende la **captación de ácidos grasos** de la sangre y su **conversión en triacilgliceroles** dentro del adipocito. Los triacilgliceroles se almacenan luego en la inclusión lipídica de la célula. Cuando el tejido adiposo es estimulado por mecanismos nerviosos u hormonales, los triacilgliceroles se desdoblan en glicerol y ácidos grasos, un proceso denominado **movilización**. Los ácidos grasos atraviesan la membrana celular del adipocito para introducirse en un capilar. Aquí se unen a la proteína transportadora **albúmina** y son transportados a otras células que utilizan los ácidos grasos como combustible metabólico.

La **movilización nerviosa** es de particular importancia durante los períodos de ayuno y de exposición a frío intenso. Durante las etapas iniciales de la inanición experimental en roedores, las células de una almohadilla adiposa desnervada continúan acumulando grasas, mientras que los adipocitos de la almohadilla contralateral intacta movilizan los lípidos. En la actualidad se sabe que la

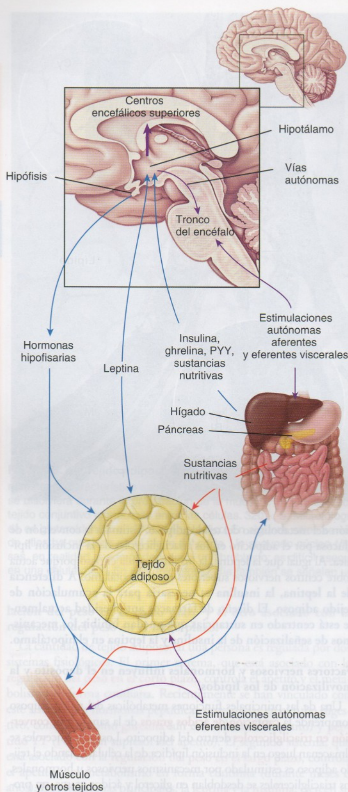


FIGURA 9.4 • **Regulación de la homeostasis energética.** Esta representación esquemática muestra la relación del tejido adiposo con el sistema nervioso central y el sistema digestivo en el eje encefaloenteroadiposo que tiene a su cargo la regulación de la homeostasis energética.

noradrenalina (liberada por los axones de las neuronas del sistema nervioso simpático) inicia una serie de pasos metabólicos que conducen a la activación de la **lipasa**. Esta enzima desdobla los triacilgliceroles, que constituyen más del 90% de los lípidos almacenados en las inclusiones de los adipocitos. Esta actividad enzimática es uno de los primeros pasos en la movilización de los lípidos.

La **movilización hormonal** comprende un sistema complejo de hormonas y enzimas que controla la liberación de ácidos grasos desde los adipocitos. Este sistema incluye la **insulina**, las **hormonas tiroideas** y los **esteroides suprarrenales**. La insulina es una hormona importante que promueve la síntesis lipídica porque estimula la síntesis de enzimas de la lipogénesis (ácido graso sintetasa, acetil-CoA carboxilasa) y suprime la degradación de los lípidos porque inhibe la acción de la lipasa sensible a hormonas y así bloquea la liberación de ácidos grasos. El **glucagón** (otra hormona pancreática) y la **hormona del crecimiento** (de la glándula hipófisis) aumentan la utilización de los lípidos (lipólisis). Además, las concentraciones elevadas del **factor de necrosis tumoral α (TNF-α)** se han señalado como un factor causal en el desarrollo de la resistencia a la insulina asociada con la obesidad y la diabetes.

TEJIDO ADIPOSO MULTILOCULAR

Los adipocitos del tejido adiposo multilocular contienen muchas gotitas de lípidos.

Las células del **tejido adiposo multilocular**, también conocido como “grasa parda”, son más pequeñas que las del tejido adiposo unilocular. El núcleo del adipocito multilocular maduro típicamente es excéntrico pero no está aplanado como el núcleo del adipocito unilocular. En los cortes de rutina teñidos con H-E el citoplasma de los adipocitos multiloculares consiste sobre todo de espacios redondeados vacíos porque los lípidos que habitualmente ocupan estos espacios se pierden durante la preparación (Fig. 9.5). Cuando han perdido sus lípidos, los adipocitos multiloculares se parecen más a células epiteliales que a células del tejido conjuntivo. Los adipocitos multiloculares contienen muchas mitocondrias, un aparato de Golgi pequeño y sólo pequeñas cantidades de RER y REL. Las mitocondrias poseen abundante cantidad de citocromo oxidasa, la cual le imparte el color pardo a las células. En el Cuadro 9.2 se reseñan las características del tejido adiposo multilocular.

El tejido adiposo multilocular, abundante en los neonatos, se encuentra muy reducido en los adultos.

El **tejido adiposo multilocular** es muy abundante en los neonatos ya que los ayuda a protegerse de la gran pérdida de calor, que es producto de la relación desfavorable entre su superficie extensa y su masa reducida, y a evitar la hipotermia letal (un importante riesgo de muerte en los lactantes prematuros). En los neonatos el tejido adiposo multilocular constituye alrededor del 5% de la masa corporal total y se encuentra en el dorso, a lo largo de la mitad superior de la columna vertebral y extendido hacia los hombros. La cantidad de tejido adiposo multilocular disminuye gradualmente conforme el cuerpo crece, pero su distribución es amplia durante la primera década de la vida en las regiones cervical, axilar, paravertebral, mediastínica, esternal y abdominal del cuerpo. Luego desaparece de casi todas partes, excepto alrededor de los riñones, las glándulas suprarrenales y los grandes vasos (p. ej., aorta) y en regiones del cuello (cervical profunda y supraclavicular), del dorso (interescapular y paravertebral) y del tórax (mediastino).

El tejido adiposo multilocular está subdividido en lobulillos por tabiques de tejido conjuntivo, pero la estroma conjuntiva entre las células de un mismo lobulillo es escasa. El tejido tiene una red de

• RECUADRO 9.1 Correlación clínica: obesidad

En los Estados Unidos la **obesidad** es epidémica. Según los cálculos actuales de los Institutos Nacionales de la Salud (*National Institutes of Health o NIH*), alrededor de dos tercios de los estadounidenses son considerados obesos y 300.000 mueren anualmente a causa de enfermedades metabólicas relacionadas con la obesidad (p. ej., diabetes, hipertensión, enfermedades cardiovasculares y cáncer). Se dice que una persona es obesa cuando el porcentaje de grasa corporal supera el promedio del porcentaje normal para la edad y el sexo. La prevalencia de la obesidad ha aumentado en la última década del 12 al 18%. Los aumentos se comprueban en ambos sexos y en todos los niveles socioeconómicos, con el aumento mayor detectado en el grupo de edades comprendidas entre los 18 y los 29 años.

El **índice de masa corporal** (**BMI** = *body mass index*), expresado como peso/altura^2, tiene una correlación estrecha con la cantidad total de grasa corporal y con frecuencia se usa para clasificar el sobrepeso y la obesidad en los adultos. Un BMI de alrededor de **25 kg/m^2** se considera normal. Un BMI superior a 27 kg/m^2, que está correlacionado con un exceso del peso corporal de alrededor del 20%, se considera un riesgo para la salud.

La obesidad se asocia con un riesgo elevado de mortalidad y con muchas enfermedades como la hipertensión, las enfermedades cardiovasculares, la diabetes y el cáncer. Es un trastorno crónico que surge como consecuencia de una interacción entre la constitución genética de una persona y su medio ambiente. Los **genes de la obesidad** codifican los componentes moleculares de los sistemas de regulación del peso en el corto y el largo plazo, que incluyen la leptina, la ghrelina y otros factores reguladores del equilibrio energético. Además, varios de estos factores modulan el metabolismo de la glucosa por el tejido adiposo y contribuyen al desarrollo de la resistencia a la insulina, la cual se asocia con la **diabetes tipo 2**. La investigación exhaustiva centrada en las proteínas derivadas de los adipocitos podrá aportar en el futuro fármacos que reduzcan la obesidad y superen la resistencia a la insulina.

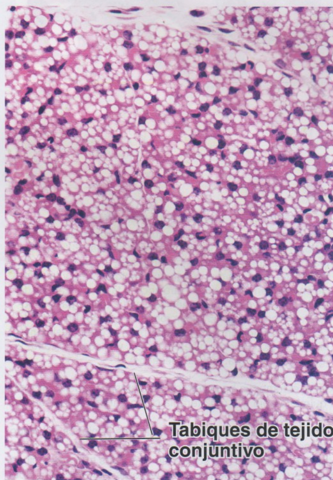




FIGURA 9.5 • **Tejido adiposo multilocular. a.** Microfotografía del tejido adiposo multilocular ("grasa parda") de un neonato en un corte de parafina teñido con H-E. Las células contienen gotitas de lípidos de tamaños diversos. 150 ×. **b.** En esta microfotografía de más aumento se ven los adipocitos multiloculares provistos de núcleos redondeados y a menudo centrales. Las células en su mayoría son poliédricas, están muy juntas y contienen gotitas de lípidos abundantes. En algunas células las inclusiones lipídicas grandes desplazan el núcleo hacia la periferia celular. Los adipocitos multiloculares están rodeados por una red de fibras colágenas y capilares. 320 ×.

capilares extensa que realza su color y entre los adipocitos son abundantes las fibras nerviosas amielínicas.

Los adipocitos multiloculares se diferencian a partir de células madre mesenquimáticas bajo el control de los factores de transcripción PRDM16/PGC-1 en presencia de catecolaminas.

Los **adipocitos multiloculares** derivan de células madre mesenquimáticas indiferenciadas. A diferencia de lo que ocurre con los adipocitos uniloculares, la diferenciación de los adipocitos multiloculares está bajo el control directo de un par diferente de factores de transcripción. Cuando la proteína de tipo dedos de cinc que recibe el nombre de **PRDM16** (*PR domain containing 16* = **proteína 16 con dominio PR**) se activa, las células madre mesenquimáticas sintetizan varios miembros de la familia **PGC-1** (*PPARγ coactivator-1* = **coactivador 1 de PPARγ**) de factores de transcripción. En consecuencia, **PRDM16/PGC-1** se considera un regulador de tipo "**interruptor maestro**" de la diferenciación de los adipocitos multiloculares. Estos factores a su vez regulan la expresión de genes (p. ej., UPC-1) que controlan la diferenciación de la grasa parda. El gen UPC-1 codifica una proteína mitocondrial específica llamada **proteína desacoplante (UCP-1** = *uncoupling protein 1*) o **termogenina** (una proteína de 33 kDa insertada en la membrana mitocondrial interna) que es indispensable para el metabolismo de los adipocitos multiloculares (termogénesis). **Las observaciones clínicas confirman que en condiciones normales el tejido adiposo multilocular puede expandirse en respuesta al aumento de la concentración sanguínea de noradrenalina. Esto se torna obvio en los pacientes que tienen un feocromocitoma, un tumor endocrino de la médula suprarrenal que secreta cantidades excesivas de adrenalina y noradrenalina. En estos pacientes el gen UCP-1 se activa por la estimulación noradrenalínica, que también protege los adipocitos multiloculares mediante la inhibición de la apoptosis.**

En el pasado se creía que las proteínas desacoplantes sólo se

• RECUADRO 9.2 Correlación clínica: tumores del tejido adiposo

El estudio de las numerosas variedades de **tumores adiposos** benignos y malignos proporciona conocimientos adicionales sobre la secuencia que sigue la diferenciación del tejido adiposo descrita antes y al mismo tiempo la confirma. Al igual que en los tumores epiteliales y los tumores de origen fibroblástico, la gran variedad de tumores del tejido adiposo es un reflejo del patrón normal de diferenciación de este tejido. Esto significa que se pueden describir tipos bien definidos de tumores cuyo componente primario son células que se parecen a las de una etapa dada en la diferenciación del tejido adiposo.

El tumor del tejido adiposo más común es el **lipoma**. Es más frecuente que todos los demás tumores de los tejidos blandos combinados. Los lipomas se subclasifican por la morfología de la célula predominante en el tumor. Por ejemplo, el **lipoma convencional** se compone de adipocitos uniloculares maduros, un **fibrolipoma** posee adipocitos rodeados por un exceso de tejido fibroso y un **angiolipoma** contiene adipocitos separados por una gran cantidad poco habitual de conductos vasculares. En la mayor parte de los lipomas se comprueban alteraciones cromosómicas estructurales que comprenden reorganizaciones equilibradas que a menudo afectan al cromosoma 12. Los lipomas suelen hallarse en el tejido subcutáneo de personas de edad mediana y de ancianos. Se caracterizan por masas de adipocitos maduros bien definidas, blandas e indoloras, que suelen encontrarse en el tejido subcutáneo del dorso, en el tórax y en los segmentos proximales de los miembros superiores e inferiores. El tratamiento de los lipomas habitualmente consiste en la extirpación quirúrgica simple.

Los tumores malignos del tejido adiposo, llamados **liposarcomas**, son infrecuentes. Lo típico es que se detecten en las personas mayores y aparecen sobre todo en el tejido adiposo profundo de los miembros inferiores, el abdomen y la región del hombro. Los liposarcomas pueden contener tanto adipocitos maduros bien diferenciados como células indiferenciadas iniciales (Fig. F9.2.1). Los tumores que poseen más células en etapas de diferenciación más tempranas son más agresivos y generan metástasis con más frecuencia. Lo típico es que los liposarcomas se extirpen mediante cirugía,

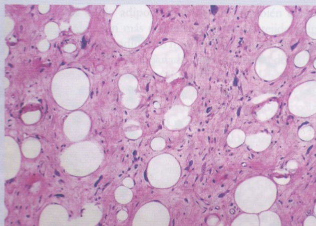


FIGURA F9.2.1 • **Liposarcoma bien diferenciado.** Esta microfotografía se obtuvo de un tumor extirpado del espacio retroperitoneal del abdomen mediante cirugía. El liposarcoma bien diferenciado se caracteriza por un predominio de adipocitos maduros que varían en cuanto a forma y tamaño. Se encuentran distribuidos entre anchos tabiques fibrosos de tejido conjuntivo que contienen células (la mayor parte fibroblastos) con un núcleo hipercromático atípico. En el tejido conjuntivo aparecen relativamente pocas células fusiformes dispersas con núcleo hipercromático y pleomorfo. 340 × (gentileza de la Dra. Fabiola Medeiros).

pero si el tumor ya ha generado metástasis pueden utilizarse la quimioterapia y la radioterapia como tratamiento prequirúrgico o posquirúrgico.

Aunque son más comunes los tumores benignos del tejido adiposo unilocular, también se producen tumores del tejido adiposo multilocular. No sorprende que estos tumores reciban el nombre de **hibernomas**. Son tumores blandos, benignos, de crecimiento lento y poco frecuente del tejido adiposo multilocular que aparecen sobre todo en la región periescapular, la fosa axilar, el cuello y el mediastino. La mayoría de los hibernomas contiene una mezcla de tejido adiposo unilocular y multilocular; los hibernomas puros son muy infrecuentes.

expresaban en el tejido adiposo multilocular. Recientemente varias proteínas desacoplantes similares se han descubierto en otros tejidos. La UCP-2 está vinculada con la hiperinsulinemia y la obesidad y podría participar en la regulación del peso corporal. La UCP-3 se expresa en los músculos esqueléticos y podría ser la causa de los efectos termogénicos de la hormona tiroidea. La UCP-4 es una molécula específica del encéfalo.

El metabolismo de los lípidos en el tejido adiposo multilocular genera calor en el proceso conocido como *termogénesis*.

Los animales que hibernan poseen una gran cantidad de tejido adiposo multilocular. Este tejido les sirve como fuente disponible de lípidos. Al oxidarse producen calor para aumentar la temperatura de la sangre que circula a través de esta grasa parda en la primavera, cuando llega el momento de despertar, y para mantener la temperatura corporal durante la exposición al frío. Este tipo de generación de calor se conoce como termogénesis atremulenta.

El tejido adiposo multilocular también está presente en los animales que no hibernan y en los seres humanos, en los cuales, de nuevo, sirve como fuente de calor. El sistema nervioso simpático estimula los adipocitos multiloculares para que se movilicen los lípidos y se genere calor, del mismo modo que ocurre en el tejido adiposo unilocular. **En consecuencia, es probable que el tejido adiposo multilocular que hay normalmente pueda inducirse y funcionar en el contexto de la termogénesis adaptativa humana. Las investigaciones futuras estarán orientadas hacia el hallazgo de mecanismos para el aumento de la diferenciación del tejido adiposo multilocular, lo cual puede convertirse en un tratamiento potencial atractivo tanto para obesidad inducida por la dieta como la obesidad adquirida genéticamente.**

La actividad termogénica del tejido adiposo multilocular es facilitada por la UCP-1 que se encuentra en la membrana mitocondrial interna.

CUADRO 9.2 Características del tejido adiposo

Características	Tejido adiposo unilocular	Tejido adiposo multilocular
Ubicación	Hipodermis, glándula mamaria, omento mayor, mesenterios, espacio retroperitoneal, pericardio visceral, órbitas, cavidad medular ósea	Gran cantidad en el neonato Restos en los adultos en el espacio retroperitoneal, regiones cervical profunda y supraclavicular, regiones interescapular y paravertebral, mediastino
Función	Almacenamiento de energía metabólica, aislamiento térmico, amortiguación contra golpes, producción de hormonas, fuente de agua metabólica	Producción de calor (termogénesis)
Morfología de los adipocitos	Unilocular, esferoidal, núcleo aplanado, borde de citoplasma Diámetro grande (15-150 ?m)	Multiloculares, esferoidales, núcleo excéntrico redondeado Diámetro más pequeño (10-25 ?m)
Factores de transcripción de tipo "interruptor maestro" en la diferenciación	PPAR-γ/RXR	PRDM16/PGC-1
Expresión de genes UCP-1	No	Sí (exclusivos del tejido adiposo multilocular)
Mitocondrias	Pocas, poco desarrolladas	Muchas, bien desarrolladas
Inervación	Pocas fibras nerviosas simpáticas	Gran densidad de fibras nerviosas simpáticas
Vascularización	Pocos vasos sanguíneos	Tejido muy vascularizado
Respuesta al estrés ambiental (exposición al frío)	Disminución de la lipogénesis Aumento de la actividad de la lipasa de las lipoproteínas	Aumento de la lipogénesis Disminución de la actividad de la lipasa de las lipoproteínas
Proliferación y diferenciación	Durante toda la vida a partir de células vasculares/de la estroma	Sólo durante el período fetal Disminuye en la vida adulta (excepto en las personas que adquieren un feocromocitoma o un hibernoma)

• RECUADRO 9.3 Correlación clínica: tomografía de emisión de positrones (PET) e interferencia del tejido adiposo multilocular

La **tomografía de emisión de positrones** (**PET** = *positron emission tomography*) es un procedimiento diagnóstico que permite identificar células neoplásicas en el organismo. El método tiene su fundamento en la detección de los rayos gamma de alta energía generados cuando los positrones (partículas subatómicas de antimateria), producidos durante la desintegración de materiales radiactivos, se encuentran con electrones. El procedimiento requiere la inyección de un marcador radiactivo, por lo general **18-fluoruro-2-fluoro-2-desoxi-D-glucosa (18F-FDG)**. Este isótopo radiactivo de la glucosa se utiliza en la obtención de imágenes por PET porque las células neoplásicas metabolizan la glucosa con un ritmo más acelerado que las células normales. Luego de la inyección del isótopo un detector recorre todo el organismo y registra la radiación emitida por el marcador 18F-FDG conforme se va incorporando en las células del cuerpo. Un ordenador rearma las señales en imágenes que constituyen, en efecto, mapas de la distribución del 18F-FDG en el organismo. Recientemente, debido a la mayor precisión diagnóstica y a los métodos de biopsia mejorados, se utilizan con más frecuencia la tomografía de emisión de positrones y la tomografía computarizada combinadas (PET/CT).

Una desventaja de la obtención de imágenes por PET es que muchos tejidos normales y tumores benignos también muestran un aumento del metabolismo de la glucosa y, por ende, pueden malinterpretarse como malignos. Por ejemplo, el tejido adiposo multilocular, con su aumento de captación de la glucosa mediada por un aumento de la actividad de los transportadores de este monosacárido, puede ser una fuente potencial de **falsos positivos en la interpretación de los resultados** con este método. Dado que el tejido adiposo multilocular está en el cuello, incluida la región supraclavicular, y en el mediastino (véase la p. 260), es común encontrarlo en las tomografías de emisión de positrones, en especial en los pacientes con peso inferior al normal y durante los meses invernales, cuando este tejido adiposo predomina más. Es muy probable que esta captación de 18F-FDG corresponda a tejido adiposo multilocular activado durante el aumento de la actividad de los nervios simpáticos en relación con la exposición al frío.

Una imagen típica de PET de la grasa parda suele ser bilateral y simétrica; sin embargo, en el mediastino la imagen puede ser asimétrica o focal y puede simular una neoplasia maligna. Se ha informado sobre resultados positivos falsos debido a la captación de 18F-FDG por la grasa parda de estas regiones en mujeres jóvenes sometidas a procedimientos de obtención de imágenes para diagnosticar y estadificar un cáncer mamario. En consecuencia, el conocimiento de que el tejido adiposo multilocular puede mostrar ese aumento de la captación del marcador radiactivo es crucial para establecer un diagnóstico preciso y para evitar resultados positivos falsos (Fig. F9.3.1).



FIGURA **F9.3.1** • **Imagen frontal de tomografía de emisión de positrones/tomografía computarizada (PET/CT) de una mujer joven sana.** Esta parte superior del corte frontal de esta PET/CT de cuerpo entero muestra un aumento bilateral importante de la captación de 18F-FDG (*color rojo*) en el cuello, la región supraclavicular y la región axilar superior. Obsérvese que una captación moderadamente elevada del marcador radiactivo también es detectable en el miocardio (*color amarillo*). Las regiones de gran actividad metabólica se correlacionan con el patrón de distribución del tejido adiposo multilocular de baja densidad. Las imágenes de PET/CT permiten la detección precisa de las regiones de aumento de la captación de 18F-FDG y la diferenciación entre la captación del marcador por el tejido adiposo multilocular y los hallazgos en los tumores malignos (gentileza de la Dra. Jolanta Durski).

Las mitocondrias de las células eucarióticas producen y almacenan energía en la forma de un gradiente electroquímico de protones a través de la membrana mitocondrial interna. Como se comentó antes (véase la p. 55), esta energía se utiliza para sintetizar ATP cuando los protones retornan a la matriz mitocondrial a través de la enzima ATP sintetasa ubicada en la membrana interna de la mitocondria.

Las **mitocondrias** que hay en el citoplasma de las células del tejido adiposo multilocular contienen proteína **desacoplante (UCP-1)**, que desacopla la oxidación de los ácidos grasos de la producción de ATP. Así se permite que los protones retornen desde el espacio intermembrana hacia la matriz mitocondrial a favor de gradiente sin pasar a través de la ATP sintetasa y, por ende, sin producir ATP. Esto puede ocurrir porque hay disponible una vía alternativa para el retorno de los protones a través de la UCP-1, la cual facilita el transporte protónico a través de la membrana mitocondrial interna. La salida de los protones del espacio intermembrana disipa el gradiente protónico mitocondrial y así desacopla la respiración de la síntesis de ATP. La energía producida por la mitocondria entonces se disipa como calor en el proceso denominado **termogénesis**.

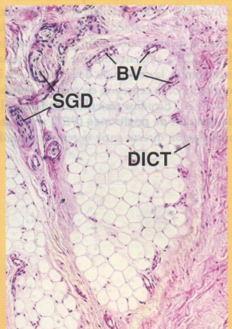
La actividad metabólica del tejido adiposo multilocular es regulada por el sistema nervioso simpático y está relacionada con la temperatura ambiente exterior.

La **actividad metabólica** del tejido adiposo multilocular en gran medida es regulada por la **noradrenalina** liberada por las terminaciones nerviosas simpáticas, la cual estimula la lipólisis y la hidrólisis de los triacilgliceroles y aumenta la expresión y la actividad de las moléculas de **UCP-1** en las mitocondrias. En animales de experimentación se ha comprobado que la actividad de la UCP-1 aumenta durante la exposición al frío. Además, el frío estimula la utilización de la glucosa en los adipocitos multiloculares por la expresión excesiva de transportadores de glucosa (GLUT-4). Estudios recientes, mediante el uso de **tomografía de emisión de positrones (PET)** en adultos, han demostrado una relación directa entre la temperatura del exterior y la cantidad de grasa parda acumulada en el organismo. Se ha informado sobre un aumento de la cantidad de tejido adiposo multilocular en el cuello en general y en la región supraclavicular durante los meses invernales, en especial en las personas delgadas. Este fenómeno tiene sustento adicional en los hallazgos autópsicos de una cantidad mayor de grasa parda en quienes trabajan a la intemperie y se exponen al frío. En la actualidad las técnicas modernas de obtención de imágenes moleculares permiten que los clínicos identifiquen con precisión los sitios de distribución de la grasa parda en el organismo, lo cual es indispensable para el diagnóstico adecuado de las lesiones cancerosas (véase el Recuadro 9.3).

• LÁMINA 16 Tejido adiposo

El **tejido adiposo** es un tejido conjuntivo especializado compuesto por células que almacenan lípidos (los **adipocitos**) y vasos sanguíneos abundantes. Tiene una distribución amplia en todo el organismo y se encuentra en cantidades variables en las diferentes personas. Se identifican dos tipos de tejido adiposo: blanco o unilocular y pardo o multilocular. El tejido adiposo unilocular es más común. Sus adipocitos son células muy voluminosas cuyo citoplasma contiene una sola acumulación lipídica grande compuesta por triacilgliceroles. Cuando se examina en un corte típico teñido con H-E el tejido adiposo unilocular aparece como una estructura reticular (véase la microfotografía de orientación). En cambio, el tejido adiposo multilocular está compuesto por células más pequeñas cuyo citoplasma se caracteriza por las numerosas inclusiones lipídicas que ocupan una gran parte del volumen de cada una. También tiene una vascularización muy abundante. El tejido adiposo multilocular se encuentra en los neonatos humanos, en los cuales contribuye a mantener la temperatura corporal adecuada.

MICROFOTOGRAFÍA DE ORIENTACIÓN: esta microfotografía muestra el tejido adiposo unilocular de la hipodermis de la piel, que consiste en muchos adipocitos muy juntos distribuidos en lobulillos. El tejido adiposo está rodeado por tejido conjuntivo denso no modelado *(DICT)*. La pérdida de los lípidos del interior de las células le imparte al tejido adiposo un aspecto reticulado. Obsérvense los vasos sanguíneos *(BV)* pequeños en la periferia del tejido. Estos vasos proveen una red capilar abundante dentro del tejido adiposo. En el tejido conjuntivo ubicado entre los lobulillos adiposos también hay varios conductos de glándulas sudoríparas *(SGD)*.



Tejido adiposo unilocular, ser humano, H-E, 363 ×; detalle 700 ×.

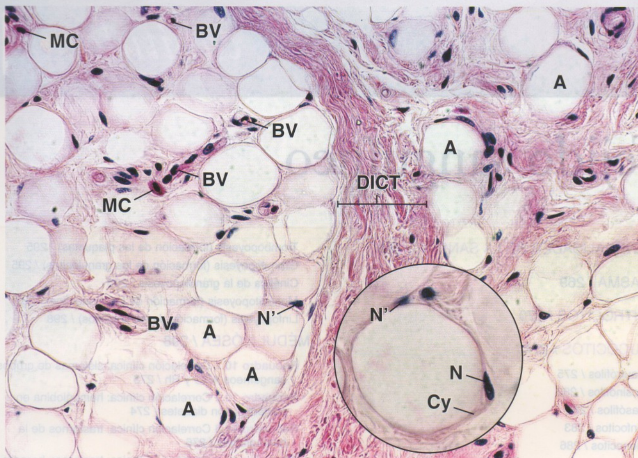
Ésta es una microfotografía con más aumento del **tejido adiposo unilocular** de la muestra que aparece en la microfotografía de orientación. Se ven partes de varios lobulillos de adipocitos. Un tejido conjuntivo denso no modelado *(DICT)* separa los lobulillos de las estructuras circundantes. En las muestras bien conservadas los **adipocitos** *(A)* son de contorno redondeado y exhiben un borde de citoplasma muy delgado que rodea una sola inclusión lipídica grande. Dado que los lípidos se pierden durante la preparación del tejido lo único que se ve es el borde de citoplasma y un espacio casi transparente. Entre las células hay una delicada estroma de tejido conjuntivo muy fino que mantiene juntos los adipocitos. En esta estroma hay vasos sanguíneos *(BV)* pequeños, sobre todo capilares y vénulas. La mayor parte de los núcleos visibles en el tejido adiposo unilocular pertenecen a fibroblastos, adipocitos o células de vasos sanguíneos pequeños. Sin embargo, con frecuencia es difícil realizar la distinción entre los núcleos de los fibroblastos y los núcleos de los adipocitos. El detalle muestra un adipocito cuyo núcleo *(N)* es bastante fácil de identificar. Parece que está situado en el reborde de citoplasma *(Cy)*, lo cual le imparte al adipocito el aspecto clásico en "anillo de sello". Un segundo núcleo *(N')*, en parte fuera del plano de corte, da la impresión de estar ubicado entre el borde citoplasmático de dos células contiguas. Es probable que sea el núcleo de un fibroblasto. Debido al gran tamaño relativo de los adipocitos el núcleo de estas células con frecuencia no queda incluido en el plano de corte de una célula dada. Otras células que pueden verse en la delicada estroma de tejido conjuntivo son los mastocitos *(MC)*.

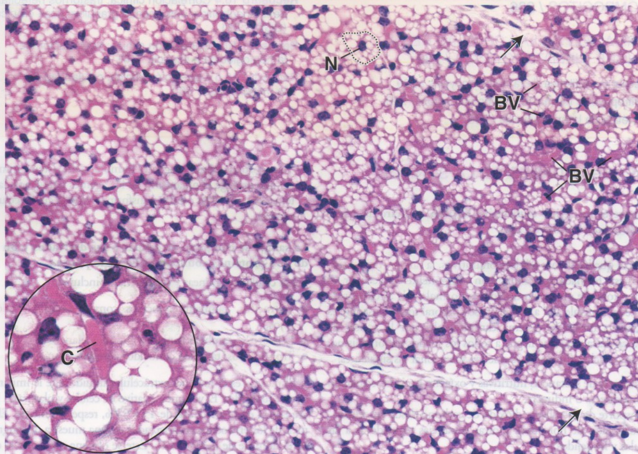
Tejido adiposo multilocular, ser humano, H-E, 450 ×; detalle 1.100 ×.

El **tejido adiposo multilocular** que se muestra aquí consiste en células pequeñas muy juntas con un mínimo de espacio intercelular. Debido a esta distribución con este aumento resulta difícil definir las células individuales. Con más aumento (que no se ilustra aquí) es posible identificar algunas células individuales. Una línea de puntos circunscribe una célula cuyos límites pudieron identificarse con un aumento mayor. Cada célula contiene muchas inclusiones lipídicas muy pequeñas incluidas en el citoplasma. En este corte se ve el núcleo *(N)* de esta célula. Como ya se mencionó, el tejido adiposo multilocular está muy vascularizado y en esta muestra pueden verse abundantes vasos sanguíneos *(BV)* delatados por los eritrocitos que contienen. La distinción entre los núcleos de los fibroblastos y los núcleos de los adipocitos dentro de los lobulillos es aún más difícil. Incluso con más aumento *(detalle)* no es fácil determinar qué núcleos pertenecen a cuáles células. En el detalle puede verse un capilar *(C)*. De nuevo, los eritrocitos que contiene permiten identificarlo. En el sitio en el que los lobulillos están levemente separados unos de otros *(flechas)* pueden reconocerse núcleos alargados pequeños. Éstos pertenecen a fibroblastos en el tejido conjuntivo que forma los tabiques.

REFERENCIAS

DICT, tejido conjuntivo denso no modelado
A, adipocitos
BV, vasos sanguíneos
N, núcleo
Cy, citoplasma
MC, mastocito
C, capilar
SGD, conductos excretores de glándulas sudoríparas


MC
BV
A
BV
A
BV
DICT
MC
N'
BV
A
A
A
N'
N
Cy


N
BV
BV
C

capítulo 10

Tejido sanguíneo

GENERALIDADES DE LA SANGRE

La sangre es un tejido conjuntivo líquido que circula a través del sistema cardiovascular.

Al igual que los demás tejidos conjuntivos, la sangre (tejido sanguíneo) está formada por células y un componente extracelular. El volumen total de sangre en un adulto normal es de alrededor de 6 L, lo cual equivale al 7 a 8% del peso corporal total. La sangre es impulsada a través del sistema cardiovascular por la acción de bomba cardíaca para que llegue a todos los tejidos del organismo. Entre sus muchas funciones se pueden mencionar las siguientes:

- Transporte de sustancias nutritivas y oxígeno hacia las células en forma directa o indirecta.
- Transporte de desechos y dióxido de carbono desde las células.
- Distribución de hormonas y otras sustancias reguladoras a las células y los tejidos.
- Mantenimiento de la homeostasis porque actúa como amortiguador (buffer) y participa en la coagulación y la termorregulación.
- Transporte de células y agentes humorales del sistema inmunitario que protege el organismo de los agentes patógenos, las proteínas extrañas y las células transformadas (es decir, las células del cáncer).

La sangre se compone de células y sus derivados y un líquido con proteínas abundantes llamado *plasma*.

Las células sanguíneas y sus derivados incluyen:

- Eritrocitos, también conocidos como hematíes o glóbulos rojos,
- Leucocitos, también llamados glóbulos blancos y
- Trombocitos, también conocidos como plaquetas.

El plasma es el material extracelular líquido que le imparte a la sangre su fluidez. El volumen relativo de células y plasma en la sangre entera es de alrededor de 45 y 55%, respectivamente. El volumen de los eritrocitos compactados en una muestra de sangre recibe el nombre de hematocrito. Éste se obtiene mediante la centrifugación de una muestra de sangre a la que se le ha añadido un anticoagulante y la ulterior medición del porcentaje del volumen del tubo de la centrifugadora que está ocupado por los eritrocitos

CUADRO 10.1 Elementos figurados de la sangre

Elementos figurados	Varones	Mujeres	%
	Células/L		
Eritrocitos	4,3-5,7 × 10^{12}	3,9-5,0 × 10^{12}	
Leucocitos	3,5-10,5 × 10^9	3,5-10,5 × 10^9	100
Agranulocitos			
Linfocitos	0,9-2,9 × 10^9	0,9-2,9 × 10^9	25,7-27,6[a]
Monocitos	0,3-0,9 × 10^9	0,3-0,9 × 10^9	8,6[a]
Granulocitos			
Neutrófilos	1,7-7,0 × 10^9	1,7-7,0 × 10^9	48,6-66,7[a]
Eosinófilos	0,05-0,5 × 10^9	0,05-0,5 × 10^9	1,4-4,8[a]
Basófilos	0-0,03 × 10^9	0-0,03 × 10^9	0-0,3[a]
Trombocitos (plaquetas)	150-450 × 10^9	150-450 × 10^9	

[a]Porcentaje de leucocitos.

en comparación con el volumen sanguíneo total. **Los valores normales del hematocrito oscilan entre el 39 y 50% en los varones y entre el 35 y 45% en las mujeres; en consecuencia, del 39 al 50% o del 35 al 45% del volumen sanguíneo, según se trate de un varón o de una mujer, corresponde a los eritrocitos. Los valores bajos de hematocrito con frecuencia son un reflejo de una reducción en la cantidad de eritrocitos circulantes (un trastorno denominado anemia) y pueden indicar una pérdida de sangre importante causada por una hemorragia interna o externa.**

Los leucocitos y las plaquetas constituyen sólo el 1% del volumen sanguíneo. En una muestra de sangre que se ha centrifugado, la fracción celular (la parte de la muestra que contiene las células) está formada principalmente por eritrocitos compactados (~99%). Los leucocitos y las plaquetas están contenidos en una muy delgada capa en la parte superior de la fracción celular llamada cubierta tromboleucocítica (en inglés, *buffy coat*). Como se indica en el Cuadro 10.1, hay casi 1.000 veces más eritrocitos (~5 × 10^{12}/L de sangre) que leucocitos (~7 × 10^9/L de sangre).

PLASMA

Aunque las células de la sangre son el objeto de más interés en la histología, también conviene hacer un breve comentario sobre el plasma. La composición del plasma se reseña en el Cuadro 10.2. Más del 90% del peso del plasma corresponde al agua que sirve como solvente para una gran variedad de solutos, entre ellos: proteínas, gases disueltos, electrolitos, sustancias nutritivas, moléculas reguladoras y materiales de desecho. Los solutos del plasma contribuyen a mantener la homeostasis, un estado de equilibrio que proporciona una osmolaridad y un pH óptimos para el metabolismo celular.

Las proteínas plasmáticas son principalmente albúmina, globulinas y fibrinógeno.

La albúmina es el principal componente proteico del plasma y equivale a más o menos la mitad de las proteínas plasmáticas totales. Es la proteína plasmática más pequeña (alrededor de 70 kDa) y se sintetiza en el hígado. La albúmina es responsable de ejercer el gradiente de concentración entre la sangre y el líquido hístico extracelular. Esta importante presión osmótica ejercida sobre la pared de los vasos sanguíneos, llamada presión coloidosmótica, mantiene la proporción correcta del volumen sanguíneo con respecto al volumen del líquido hístico. **Si una cantidad significativa de albúmina escapa de los vasos hacia el tejido conjuntivo laxo o se pierde hacia la orina en los riñones, la presión coloidosmótica de la sangre disminuye y se acumula líquido en los tejidos (este aumento del líquido en los tejidos, que en clínica recibe el nombre de edema, se nota con facilidad como una tumefacción vespertina de las regiones maleolares).** La albúmina también actúa como proteína transportadora porque fija y transporta hormonas (tiroxina), metabolitos (bilirrubina) y fármacos (barbitúricos).

Las globulinas comprenden las inmunoglobulinas (γ-globulinas), que son el componente mayor de la fracción globulínica, y las globulinas no inmunes (α-globulinas y β-globulinas). Las inmunoglobulinas son anticuerpos, una clase de moléculas funcionales

CUADRO 10.2 Composición del plasma sanguíneo

Componente	%
Agua	91-92
Proteínas (albúmina, globulinas, fibrinógeno)	7-8
Otros solutos: • Electrolitos (Na^+, K^+, Ca^{2+}, Mg^{2+}, Cl^-, HCO_3^-, PO_4^{3-}, SO_4^{2-}) • Sustancias nitrogenadas no proteicas (urea, ácido úrico, creatina, creatinina, sales de amonio) • Sustancias nutritivas (glucosa, lípidos, aminoácidos) • Gases sanguíneos (oxígeno, dióxido de carbono, nitrógeno) • Sustancias reguladoras (hormonas, enzimas)	1-2

del sistema inmunitario secretadas por los plasmocitos (los anticuerpos se comentan en el Cap. 14, Sistema linfático).

Las globulinas no inmunes son secretadas por el hígado. Contribuyen a mantener la presión osmótica dentro del sistema vascular y también sirven como proteínas transportadoras para diversas sustancias como el cobre (transportado por la ceruloplasmina), el hierro (transportado por la transferrina) y la hemoglobina (transportada por la haptoglobina). Entre las globulinas no inmunes también están la fibronectina, las lipoproteínas, los factores de la coagulación y otras moléculas que pueden intercambiarse entre la sangre y el tejido conjuntivo extravascular.

El fibrinógeno, la proteína más grande (340 kDa) del plasma, se sintetiza en el hígado. En una serie de reacciones en cascada, junto con otros factores de la coagulación, el fibrinógeno soluble se transforma en la proteína insoluble fibrina (323 kDa). **Durante la conversión del fibrinógeno en fibrina las cadenas de fibrinógeno se fragmentan para producir los monómeros de fibrina que se polimerizan con rapidez para formar fibras largas. Estas fibras establecen enlaces cruzados entre sí y forman una red impenetrable en el sitio de la lesión de los vasos sanguíneos, lo cual impide la hemorragia adicional.**

Con excepción de estas proteínas grandes y de las sustancias reguladoras, que son polipéptidos o proteínas pequeñas, casi todos los demás componentes del plasma son suficientemente pequeños como para atravesar la pared de los vasos e introducirse en el espacio extracelular del tejido conjuntivo contiguo.

Por lo general, las proteínas plasmáticas reaccionan con los fijadores comunes y con frecuencia quedan retenidas dentro de los vasos sanguíneos en los cortes histológicos. Estas proteínas no adoptan una forma determinada más allá del nivel molecular; en consecuencia, cuando quedan retenidas dentro de los vasos sanguíneos del taco, en los cortes teñidos con H-E aparecen como una sustancia homogénea que se colorea de manera uniforme con la eosina.

El suero es igual al plasma sanguíneo excepto que está desprovisto de los factores de la coagulación.

No es infrecuente que, con fines diagnósticos, se extraigan muestras de sangre de una vena (procedimiento denominado venopuntura). Cuando se saca de la circulación, la sangre se coagula de inmediato. Un coágulo sanguíneo consiste sobre todo en eritrocitos incluidos en una red de fibras finas compuestas por fibrina. Para impedir la coagulación, cuando se obtiene la muestra de sangre se le añade un anticoagulante como el citrato o la heparina. El citrato fija los iones calcio, que son indispensables para desencadenar la cascada de reacciones de la coagulación; la heparina desactiva los factores de la coagulación en el plasma. El plasma que carece de factores de la coagulación recibe el nombre de suero. **Para muchas pruebas bioquímicas de laboratorio puede usarse plasma o suero indistintamente. El suero se prefiere para varias pruebas específicas porque los anticoagulantes en el plasma pueden interferir los resultados. Sin embargo, las pruebas de coagulación necesitan que estén conservados todos los factores de la coagulación; en consecuencia, el suero no sirve para estas pruebas.**

El líquido intersticial de los tejidos conjuntivos deriva del plasma sanguíneo.

No sorprende que el líquido que rodea las células de los tejidos, llamado líquido intersticial, tenga una composición electrolítica que delata su origen en el plasma sanguíneo. Sin embargo, la composición del líquido intersticial en los tejidos no conjuntivos está sujeta a una modificación considerable por las actividades absortivas y secretoras de los epitelios. Los epitelios crearían microambientes especiales que les permitirían su función. Por ejemplo, entre la sangre y el tejido nervioso hay una barrera hematoencefálica. También hay barreras entre la sangre y el tejido parenquimatoso en el testículo, la glándula tímica, el ojo y otros compartimientos epiteliales. Los líquidos, las barreras y sus funciones se comentan más adelante en los capítulos que se ocupan de estos órganos particulares.

Para el examen de las células de la sangre hay que utilizar técnicas de preparación y de tinción especiales.

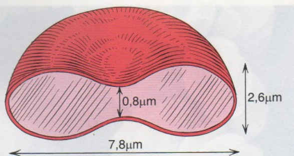
El método que mejor permite examinar los distintos tipos celulares de la sangre periférica es el extendido sanguíneo. Éste difiere de los preparados histológicos habituales porque la muestra no se incluye en parafina ni se secciona. En lugar de ello se coloca directamente una gota de sangre en un portaobjetos y se extiende sobre su superficie con la ayuda de otro portaobjetos, cuyo borde corto "arrastra" la gota para lograr una delgada monocapa celular (Fig. 10.1a). Luego se seca el extendido al aire o a la llama (fijación) y se colorea. Otra diferencia en cuanto a la preparación de los extendidos sanguíneos es que en lugar de hematoxilina y eosina (H-E) se utilizan mezclas especiales de colorantes para teñir las células de la sangre. El preparado terminado puede examinarse entonces con un cubreobjetos o sin él mediante el uso de objetivos de gran aumento (objetivos de inmersión en aceite) (Fig. 10.1b y Lámina 17, p. 303).

La tinción de tipo Romanovsky modificada que suele utilizarse para los extendidos de sangre consiste en una mezcla de azul de metileno (colorante básico), azures emparentados (también colorantes básicos) y eosina (colorante ácido). De acuerdo con su aspecto tras haber sido coloreados, los leucocitos se subdividen por tradición en granulocitos (neutrófilos, eosinófilos y basófilos) y agranulocitos (linfocitos y monocitos). Aunque ambos tipos celulares contengan gránulos, los granulocitos poseen granulaciones específicas obvias en su citoplasma. En general, los colorantes básicos tiñen los núcleos, los gránulos de los basófilos y el RNA del citoplasma, mientras que el colorante ácido tiñe los eritrocitos y los gránulos de los eosinófilos. Antes se creía que las finas granulaciones de los neutrófilos eran teñidas por un "colorante neutro" que se formaba cuando el azul de metileno y los azures emparentados se combinaban con la eosina. Sin embargo, no se sabe a ciencia cierta cuál es el mecanismo de coloración para los gránulos específicos de los neutrófilos. Algunos de los colorantes básicos (los azures) son metacromáticos y pueden impartir un color rojo violáceo al material que tiñen.

■ ERITROCITOS

Los eritrocitos son discos bicóncavos anucleados.

Los eritrocitos o hematíes son productos celulares anucleados carentes de los orgánulos típicos. Actúan sólo dentro del torrente circulatorio, en donde fijan oxígeno a la altura de los pulmones para entregarlo a los tejidos y fijan dióxido de carbono a la altura de los tejidos para llevarlo a los pulmones. Su forma es la de un disco bicóncavo con un diámetro de 7,8 µm, un espesor de 2,6 µm en su borde y un espesor de 0,8 µm en su centro. Esta configuración del eritrocito le provee la mayor cantidad de superficie (~140 µm²) posible en relación con su volumen, un atributo importante para el intercambio de gases.



La longevidad (vida media) de los eritrocitos es de unos 120 días, después de los cuales la mayoría (~90%) sufre fagocitosis por los macrófagos del bazo, la médula ósea y el hígado. El resto de los eritrocitos envejecidos (~10%) se desintegra dentro de los vasos con liberación de cantidades insignificantes de hemoglobina hacia la sangre.

En los cortes teñidos con H-E los eritrocitos suelen medir entre 7 y 8 µm de diámetro. Dado que su tamaño es bastante constante en el tejido fijado, se pueden utilizar para calcular el tamaño de otras células y estructuras en los cortes histológicos; en este papel, el eritrocito se considera apropiadamente la "**regla del histólogo**".

A causa de que los eritrocitos tanto vivos como fijados suelen aparecer con la forma de discos bicóncavos, pueden dar la impresión de que son rígidos e inelásticos (Fig. 10.2), pero en realidad son muy deformables. Atraviesan con facilidad los capilares más estrechos porque se pliegan sobre sí mismos. Con la eosina se tiñen de manera uniforme. En los cortes finos para el microscopio electrónico de transmisión (MET) el contenido del eritrocito se ve como un material denso finamente granulado.

La forma del eritrocito está mantenida por proteínas de la membrana en asociación con el citoesqueleto.

La membrana celular del eritrocito está compuesta por una bicapa lipídica típica que contiene dos grupos de proteínas importantes desde el punto de vista funcional:

- **Proteínas integrales de la membrana**, que son la mayor parte de las proteínas en la bicapa lipídica y que se agrupan en dos familias principales: glucoforinas y proteína banda 3. Los dominios extracelulares de estas proteínas integrales de la membrana están glucosilados y expresan antígenos de grupo sanguíneo específicos. La **glucoforina C**, un miembro de la familia de las proteínas transmembrana llamadas glucoforinas, desempeña un papel importante en la adhesión de la membrana celular a la red proteica citoesquelética subyacente. La **proteína banda 3** fija la hemoglobina y actúa como un sitio de anclaje adicional para las proteínas del citoesqueleto (Fig. 10.3).
- **Proteínas periféricas de la membrana**, que están en la superficie interna de la membrana celular y se organizan en una red bidimensional de patrón hexagonal que forma una lámina sobre la superficie citoplasmática de la hojuela interna de la membrana. Esta red, que es de ubicación paralela a la membrana, se compone principalmente de proteínas citoesqueléticas como la **espectrina** tetramérica, la **actina**, la **proteína banda 4.1**, la **aducina**, la **proteína banda 4.9** y la **tropomiosina** (véase la Fig. 10.3). La red está anclada a la bicapa lipídica a través de la **anquirina**, una proteína globular que interacciona con la **proteína banda 4.2** y con la proteína integral de la membrana denominada banda 3.

Esta singular distribución citoesquelética contribuye a darle forma al eritrocito y le imparte propiedades elásticas y estabilidad a la membrana. El citoesqueleto no es estático sino que sufre redistribución continua en respuesta a diversos factores físicos y estímulos químicos conforme el eritrocito circula a través de la red vascular. **Cualquier defecto en la expresión de los genes que codifican estas proteínas citoesqueléticas puede traer como consecuencia la formación de eritrocitos de configuración anormal y frágiles. Por ejemplo, la esferocitosis hereditaria es causada por un defecto primario en la expresión del gen de la espectrina, cuyo resultado**

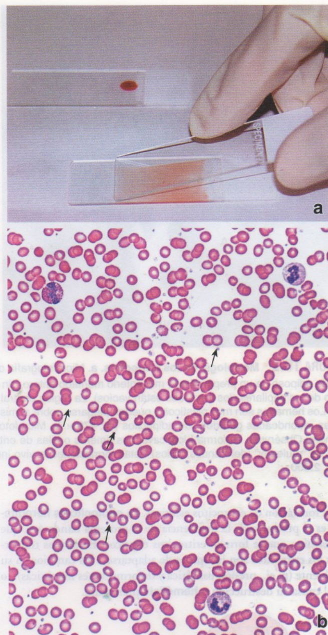
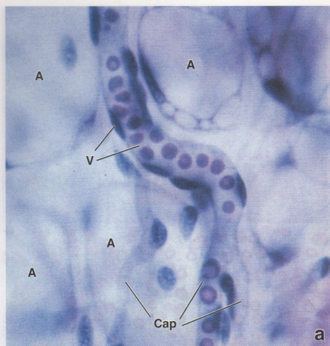


FIGURA 10.1 • **Extendido de sangre: técnica de preparación y microfotografía panorámica. a.** Fotografía que ilustra el método para realizar un extendido sanguíneo. Se coloca una gota de sangre directamente sobre un portaobjetos de vidrio y se extiende por la superficie de éste con el borde corto de otro portaobjetos. **b.** Microfotografía de un extendido de sangre periférica, coloreado con la técnica de Wright, en donde la mayoría de los elementos figurados, que están distribuidos de manera uniforme, corresponde a hematíes, aunque se ven tres leucocitos. Las *flechas* señalan plaquetas. 350 ×.



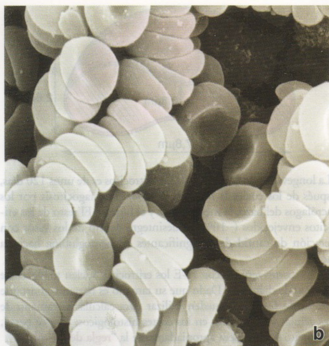


FIGURA 10.2 • **Morfología de los eritrocitos. a.** Microfotografía de tres capilares (*Cap*) que se reúnen para formar una vénula (*V*) en el tejido adiposo de un preparado de mesenterio montado entero, sin cortar. Los eritrocitos se disponen en fila india (uno detrás del otro) en uno de los capilares (los otros dos están vacíos). La región central pálida en algunos de los eritrocitos es producto de su forma bicóncava. Los hematíes son muy plásticos y pueden plegarse sobre sí mismos cuando tienen que atravesar capilares muy estrechos. Las estructuras redondeadas grandes son adipocitos (*A*). 470 ×. **b.** Microfotografía electrónica de barrido de eritrocitos recogidos en un tubo para sangre. Obsérvese su forma bicóncava. Los rimeros o pilas de eritrocitos en estas preparaciones no son infrecuentes y reciben el nombre de "rouleaux" (del francés, rollos) Estas formaciones in vivo indican un aumento de la concentración de inmunoglobulinas plasmáticas. 2.800 ×.

es la formación de eritrocitos esféricos. La **eliptocitosis hereditaria** es el producto de la deficiencia de la proteína banda 4.1, que determina que se formen eritrocitos elípticos. En ambos trastornos los eritrocitos son incapaces de adaptarse a los cambios en su ambiente (p. ej., presión osmótica y deformaciones mecánicas), lo cual causa su destrucción o **hemólisis** prematura.

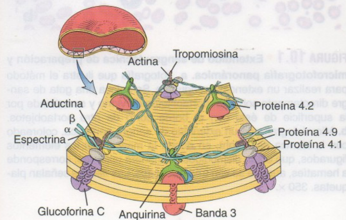


FIGURA 10.3 • **Organización de la membrana del eritrocito.** La región del *rectángulo* en el eritrocito seccionado (arriba, a la izquierda) se muestra con detalles moleculares en el diagrama principal. En él se ilustra la disposición de las proteínas integrales y periféricas de la membrana eritrocítica. Las proteínas periféricas forman una red citoesquelética sobre la superficie interna de la membrana plasmática; la proteína predominante es la espectrina. La red está anclada a la membrana plasmática por varios complejos proteicos.

Los eritrocitos contienen hemoglobina, una proteína especializada en el transporte de oxígeno y dióxido de carbono.

Los eritrocitos transportan oxígeno y dióxido de carbono unidos a la proteína **hemoglobina** (68 kDa). Cada uno de los monómeros que forman la hemoglobina tetramérica es de composición y estructura semejantes a las de la mioglobina, la proteína fijadora de oxígeno que está en el músculo estriado. Dentro de los eritrocitos hay una gran concentración de esta proteína, que es la causa de la tinción uniforme con la eosina y de la granularidad citoplasmática visible con el MET. La forma de disco del eritrocito facilita el intercambio de gases porque más moléculas de hemoglobina están cerca de la membrana plasmática de las que lo estarían en una célula esferoidal. Así, los gases tienen una distancia menor para difundirse dentro de la célula hasta alcanzar un sitio de fijación en la hemoglobina.

La **hemoglobina** se compone de cuatro cadenas polipeptídicas (globinas α, β, δ y γ), cada una de las cuales forma un complejo con un grupo hemo que contiene hierro (Fig. 10.4). La estructura de las cadenas polipeptídicas varía y según los polipéptidos particulares que haya en la macromolécula pueden distinguirse los siguientes tipos de hemoglobina:

- **Hemoglobina A (HbA)**, que tiene gran prevalencia en los adultos (alrededor del 96% de la hemoglobina total). Es un tetrámero que contiene dos cadenas α y dos cadenas β ($\alpha_2\beta_2$).
- **Hemoglobina A_2 (HbA_2)**, que constituye de 1,5 a 3% de la hemoglobina total en los adultos. Está compuesta por dos cadenas α y dos cadenas δ ($\alpha_2\delta_2$).
- **Hemoglobina F (HbF)**, que totaliza menos del 1% de la hemo-

• RECUADRO 10.1 Correlación clínica: sistemas de grupos sanguíneos ABO y Rh

Sistema ABO de grupo sanguíneo

Un factor importante en las transfusiones de sangre es el **sistema de grupos sanguíneos ABO**, que en esencia comprende tres antígenos llamados *A*, *B* y *O* (Cuadro F10.1.1). Estos antígenos son glucoproteínas y glucolípidos y sólo difieren muy poco en su composición. Están en la superficie del eritrocito, unidos a los dominios extracelulares de las **glucoforinas**, que son proteínas integrales de la membrana. La presencia de los antígenos A, B u O determina los cuatro **grupos sanguíneos primarios: A, B, AB** y **O**. Todos los seres humanos poseen enzimas que catalizan la síntesis del antígeno O. Las personas del grupo sanguíneo A tienen una enzima adicional (**N-acetilgalactosamina transferasa** o A-glucosiltransferasa) que añade N-acetilgalactosamina al antígeno O. Las personas del grupo B tienen una enzima (**galactosa transferasa** o B-glucosiltransferasa) que añade galactosa al antígeno O (Fig. F10.1.1). Las personas del grupo AB expresan ambas enzimas, mientras que quienes poseen el tipo O de grupo sanguíneo carecen de ambas enzimas. En los seres humanos los **genes ABO** se componen de por lo menos 7 exones y están ubicados en el cromosoma 9. El alelo O es recesivo, mientras que los alelos A y B son codominantes.

Las diferencias en las moléculas de hidratos de carbono de estos antígenos se detectan por medio de anticuerpos específicos contra el antígeno A o el antígeno B. Las personas con antígenos A poseen anticuerpos anti-B séricos que están dirigidos contra el antígeno B. Las personas con antígenos B, en cambio, tienen anticuerpos anti-A en el suero que están dirigidos contra el antígeno A. Las personas con grupo sanguíneo AB no tienen anticuerpos contra los antígenos A o B y, por lo tanto, son **receptores universales** de cualquiera de los tipos de sangre. Las personas del grupo O poseen anticuerpos anti-A y anti-B en su suero y no tienen antígeno A ni antígeno B sobre sus eritrocitos, por lo que en consecuencia son **dadores universales** de sangre.

Si una persona es transfundida con sangre de un tipo incompatible, sus anticuerpos atacarán a los eritrocitos del donante y causarán una **reacción transfusional hemolítica**, o sea la destrucción de los eritrocitos transfundidos. Para evitar esta complicación que pone en peligro la vida, siempre hay que asegurarse de que la sangre para la transfusión sea compatible con la sangre del receptor. En este procedimiento el suero del receptor se mezcla con eritrocitos del donante. Si no hay reacción en esta prueba de compatibilidad, la sangre del donante puede usarse para la transfusión.

Sistema Rh de grupo sanguíneo

El otro sistema de grupos sanguíneos importante, el **sistema Rh**, tiene su fundamento en el **antígeno Rhesus (Rh)**. En los seres humanos este sistema está representado por un **polipéptido Rh30** transmembrana no glucosilado de 40 kDa que comparte sitios antigénicos con los eritrocitos del mono Rhesus. El polipéptido Rh30 es un componente de un complejo más grande (90 kDa) de proteína integral de membrana eritrocítica que incluye la **glucoproteína Rh50**. Aunque el polipéptido Rh30 expresa muchos sitios antigénicos en su dominio extracelular, sólo tres de ellos (los antígenos D, C y E) tienen importancia clínica. Una persona que tenga sólo uno de estos tres antígenos ya se califica como **Rh positiva (Rh^+)**. Los tres antígenos estimulan la producción de anticuerpos anti-Rh en personas que carecen de los mismos antígenos.

La incompatibilidad Rh puede inducir una reacción transfusional hemolítica y en los neonatos causa la enfermedad hemolítica conocida como **eritroblastosis fetal**. La eritroblastosis fetal ocurre en **neonatos $Rh(D)^+$** de **madres $Rh(D)^-$** y es el producto de una reacción inmunitaria de las **inmunoglobulinas anti-D** maternas que han atravesado la placenta. Los anticuerpos anti-D son producidos por la madre en respuesta al antígeno D expresado en los eritrocitos fetales que se cuelan hacia su circulación durante el embarazo. La administración de anticuerpos anti-D (RhoGAM) a la madre durante la gestación y luego del parto destruye cualquier eritrocito fetal $Rh(D)^+$ circulante que persista en la sangre materna y así previene las reacciones de incompatibilidad Rh en embarazos futuros.

CUADRO F10.1 Sistema ABO de grupo sanguíneo

Tipo de sangre	Antígeno de superficie del eritrocito	Anticuerpo sérico	Puede donar sangre a	Puede recibir sangre de
A	Antígeno A	Anti-B	A y AB	A y O
B	Antígeno B	Anti-A	B y AB	B y O
AB	Antígenos A y B	Sin anticuerpos	Sólo a AB	A, B, AB y O (receptor universal)
O	Antígeno O (sin antígeno A ni antígeno B)	Anti-A y anti-B	A, B, AB y O (dador universal)	Sólo O

(Continúa)

• RECUADRO 10.1 Correlación clínica: sistemas de grupos sanguíneos ABO y Rh (Cont.)

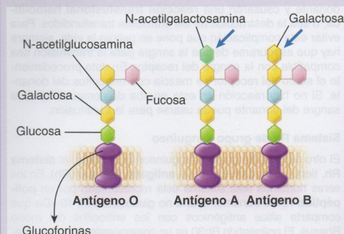


FIGURA F10.1.1 • Antígenos de grupo sanguíneo ABO. Los antígenos ABO no son productos génicos primarios sino que en cambio son productos de reacciones enzimáticas (glucosilaciones). Esta representación esquemática muestra las diferencias entre los tres antígenos principales que forman el sistema ABO de grupo sanguíneo. La estructura inmunodominante del antígeno O se ilustra adherida a un dominio extracelular de glucoforina, una proteína integral de la membrana plasmática del eritrocito. Obsérvese que las diferencias entre el antígeno O y el antígeno A se deben a la presencia de una molécula de sacárido adicional, la N-acetilgalactosamina (*flecha azul, centro*), la cual es añadida por una N-acetilgalactosamina transferasa funcional. Esta enzima, codificada genéticamente, se expresa en las personas que pertenecen al grupo A. De modo similar, las personas del grupo B tienen una molécula de galactosa (*flecha azul, derecha*) añadida por la enzima galactosa transferasa. Las personas del grupo AB expresan ambas enzimas (por ende, tienen ambos antígenos, A y B); en cambio, las personas del grupo O carecen de ambas enzimas funcionales y por ello sólo poseen la estructura central inmunodominante del antígeno O.

globina en los adultos. Contiene dos cadenas α y dos cadenas γ ($\alpha_2\gamma_2$) y es la forma hemoglobínica principal del feto. **La producción de HbF disminuye en forma drástica luego del nacimiento; sin embargo, en algunas personas la HbF se produce durante toda su vida. Aunque persiste en un porcentaje un poco mayor que el normal en la drepanocitosis (enfermedad de células falciformes) y la talasemia, no parece que tenga un papel en la patogenia.**

Las mutaciones en los genes codificadores de las cadenas de globinas pueden causar trastornos en la producción de la hemoglobina. En el Recuadro 10.3 se comenta un ejemplo de una mutación en el gen codificador de la globina β. Cabe destacar que se han identificado más de 550 tipos de moléculas de hemoglobina anormales, pero la mayoría carece de importancia clínica.

■ LEUCOCITOS

Los **leucocitos** se subclasifican en dos grupos generales. El fundamento para la división es la presencia o la ausencia de **gránulos específicos** prominentes en el citoplasma. Como se mencionó antes, las células que contienen gránulos específicos se clasifican como **granulocitos** (neutrófilos, eosinófilos y basófilos) (Lámina 17, p. 303), mientras que las que carecen de ellos se incluyen en el grupo de los **agranulocitos** (linfocitos y monocitos) (Lámina 18, p. 305). No obstante, tanto los granulocitos como los agranulocitos poseen pequeños **gránulos inespecíficos**

• RECUADRO 10.2 Correlación clínica: hemoglobina en pacientes con diabetes

Como se mencionó en el texto, más o menos el 96% de la hemoglobina total en los adultos corresponde a **hemoglobina A (HbA)**. Alrededor del 8% de la HbA consiste en varios subtipos que muestran leves diferencias químicas. Estos subtipos son las hemoglobinas HbA1a1, HbA1a2, HbA1b y HbA1c. De estos subtipos, la **hemoglobina A1c (HbA1c)** tiene importancia clínica porque se une en forma irreversible a la glucosa y se conoce como **hemoglobina glucosilada** o **glucosada**. Las concentraciones de este subtipo de hemoglobina se utilizan para comprobar la glucemia de una persona durante los 2 o 3 meses previos (prueba que en clínica recibe el nombre de **determinación de HbA1c**). Los pacientes con diabetes tienen un aumento de la concentración de hemoglobina A1c glucosilada en la sangre debido a su glucemia elevada. Dado que la vida media normal de los eritrocitos es de unos 120 días (véase la p. 293), la hemoglobina glucosilada sólo puede eliminarse cuando los eritrocitos que la contienen se destruyen. En consecuencia, los valores de HbA1c son directamente proporcionales a la concentración de glucosa en la sangre durante toda la vida del eritrocito. En las personas sanas y en aquellas que padecen una diabetes controlada con eficacia, la concentración de HbA1c no debería ser superior al 7% de la hemoglobina total. Dado que los valores de HbA1c no están sujetos a las fluctuaciones de corto plazo de la glucemia que se comprueban, por ejemplo, luego de las comidas o durante el ayuno, la sangre para la determinación de la HbA1c puede obtenerse sin tener en cuenta el momento de la ingesta de alimentos.

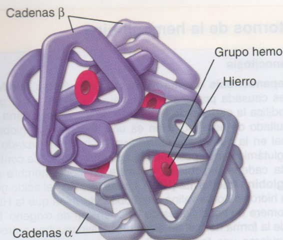


FIGURA 10.4 • Diagrama estructural de la molécula de hemoglobina. Cada molécula de hemoglobina está compuesta por cuatro subunidades. Cada subunidad posee un grupo hemo, grupo prostético que contiene hierro, incluido en una hendidura hidrófoba de una cadena de globina. El plegamiento de la cadena de globina ubica el hemo cerca de la superficie de la molécula, en donde es de fácil acceso para el oxígeno. Hay cuatro tipos diferentes de cadenas de globina: α, β, δ y γ, que se presentan en pares. Los tipos de cadenas de globina que hay en las moléculas determinan el tipo de hemoglobina. La figura ilustra la hemoglobina A (HbA) que está compuesta por dos cadenas α y dos cadenas β.

azurófilos, que corresponden a lisosomas. La cantidad relativa de los diversos leucocitos se detalla en el Cuadro 10.1.

Neutrófilos

Los neutrófilos son los leucocitos más abundantes y también los granulocitos más comunes.

En los extendidos de sangre los **neutrófilos** miden 10 a 12 µm de diámetro y obviamente son más grandes que los eritrocitos. Aunque su nombre proviene de las características tintoriales de su citoplasma, también se identifican con facilidad por las múltiples lobulaciones de su núcleo; a causa de esto reciben además las denominaciones de **leucocitos polimorfonucleares, polimorfonucleares neutrófilos** o sólo **polimorfonucleares (PMN)**. Los neutrófilos maduros poseen un núcleo con dos a cuatro lóbulos unidos por finas hebras de material nuclear (Lámina 17, p. 303). Esta organización no es estática sino que en los neutrófilos vivos los lóbulos y sus hebras de conexión cambian de forma, de posición y hasta de cantidad.

La cromatina del neutrófilo tiene una distribución característica. Amplias regiones de heterocromatina se ven principalmente en la periferia del núcleo, en contacto con la envoltura nuclear. Las regiones de eucromatina están ubicadas sobre todo en el centro del núcleo, mientras que en contacto con la envoltura nuclear sólo hay una cantidad relativamente escasa de este tipo de cromatina (Fig. 10.5). En las mujeres el **corpúsculo de Barr** (el cromosoma X individual condensado inactivo) se ve como un apéndice con forma de "palillo de tambor" en uno de los lóbulos nucleares.

Los neutrófilos contienen tres tipos de gránulos.

En el citoplasma del neutrófilo hay tres clases de gránulos. Los diferentes tipos granulares son un reflejo de las diversas funciones fagocíticas de la célula.

- **Gránulos específicos** (gránulos secundarios), que son los gránulos más pequeños y por lo menos dos veces más abundantes que los gránulos azurófilos. Apenas se ven con el microscopio óptico y en las microfotografías electrónicas aparecen de forma elipsoidal (véase la Fig. 10.5). Los gránulos específicos contienen diversas **enzimas** (p. ej., colagenasa tipo IV, fosfolipasa), y también **activadores del complemento** y otros **péptidos antimicrobianos** (p. ej., lisozima, lactoferrina).
- **Gránulos azurófilos** (gránulos primarios), que son más grandes y menos abundantes que los gránulos específicos. Surgen al principio de la granulopoyesis y aparecen en todos los granulocitos, al igual que en los monocitos y los linfocitos. Los gránulos azurófilos son los lisosomas de los neutrófilos y contienen **mieloperoxidasa (MPO)** (una enzima con actividad de peroxidasa), que con el MET se ve como un material granulado fino. La mieloperoxidasa contribuye a la formación de hipoclorito y cloraminas, que son bactericidas muy reactivos. Además de una gran variedad de **hidrolasas ácidas** típicas, los gránulos azurófilos también contienen proteínas catiónicas llamadas **defensinas**, cuya función es análoga a la de los anticuerpos, y el péptido antimicrobiano **catelicidina**, que destruye agentes patógenos.
- **Gránulos terciarios**, que en los neutrófilos son de dos tipos. Un tipo contiene **fosfatasas** (enzimas que extraen un grupo fosfato de un sustrato) y a veces se llama **fosfasoma**, mientras que el otro contiene **metaloproteinasas** (p. ej., gelatinasas y colagenasas) que según se cree facilitan la migración del neutrófilo a través del tejido conjuntivo.

Aparte de estos gránulos, los orgánulos limitados por membrana son pocos. En el centro de la célula se ve un aparato de Golgi pequeño y hay una cantidad relativamente escasa de mitocondrias (véase la Fig. 10.5).

Los neutrófilos son células móviles; abandonan la circulación y migran hacia su sitio de acción en el tejido conjuntivo.

Una propiedad importante de los **neutrófilos** y otros leucocitos es su movilidad. Los neutrófilos son los leucocitos más abundantes de la primera onda de células que llegan a un sitio de lesión hística. Su migración es controlada por la expresión de **moléculas de adhesión** en la superficie del neutrófilo que interaccionan con los ligandos correspondientes en la superficie de las células endoteliales (Fig. 10.6) y con frecuencia participan en la adhesión celular.

La fase inicial de la migración neutrófila ocurre en las vénulas poscapilares y es regulada por un mecanismo que comprende el reconocimiento neutrófilo-célula endotelial. Las **selectinas** (un tipo de molécula de adhesión celular) en la superficie del neutrófilo circulante (CD62L) interaccionan con receptores (GlyCAM-1) en la superficie de las células endoteliales. Como consecuencia de esta interacción el neutrófilo se adhiere parcialmente a la célula endotelial, lo cual reduce la velocidad de circulación del leucocito y determina que "ruede" sobre la superficie del endotelio. En la segunda fase otro grupo de moléculas de adhesión en la superficie del neutrófilo, las llamadas **integrinas** (VLA-5), es activado por señales de quimiocinas de las células endoteliales. En la tercera fase las integrinas y otras moléculas de adhesión de la **superfamilia de las inmunoglobulinas** (p. ej., molécula de adhesión intercelular 1 [ICAM-1], molécula de adhesión celular vascular 1 [VCAM-1]) expresadas en la superficie del neutrófilo interaccionan con sus receptores específicos en las células endoteliales, lo cual fija el leucocito al endotelio.

• RECUADRO 10.3 Correlación clínica: trastornos de la hemoglobina

Anemia

La **anemia** se define clínicamente como una disminución de la concentración de la hemoglobina en la sangre para la edad y el sexo de una persona. Mientras que en ciertas anemias esta disminución en la concentración hemoglobínica es el producto de una cantidad menor de hemoglobina en cada eritrocito, la mayoría de las anemias están causadas por una reducción en la cantidad de eritrocitos. Entre las causas de las anemias se encuentran las hemorragias (pérdidas de sangre), la producción eritrocítica insuficiente o la destrucción acelerada de los eritrocitos en la circulación. La ingesta insuficiente de hierro o las deficiencias vitamínicas, como la de vitamina B_{12} o de ácido fólico, pueden disminuir la producción eritrocítica. La atrofia gástrica, como consecuencia de una enfermedad autoinmunitaria, con la destrucción concomitante de las células parietales que secretan el **factor intrínseco**, una molécula indispensable para la absorción de la vitamina B_{12} por los enterocitos del íleon, es la causa de una forma de anemia llamada **anemia perniciosa**. Los signos y los síntomas clínicos de la anemia varían según el tipo de anemia, la causa subyacente y otros trastornos clínicos asociados. Los síntomas comunes de una anemia leve comprenden debilidad, fatiga y pérdida de la energía. Los otros signos y síntomas asociados con las anemias son disnea (sensación de falta de aire), cefaleas frecuentes, dificultad para la concentración, confusión mental, pérdida de la libido (impulso sexual), mareos, calambres en los miembros inferiores, insomnio y palidez cutánea.

Drepanocitosis

La **drepanocitosis** o **enfermedad de las células falciformes** es causada por una sola mutación puntual en el gen que codifica la **cadena de β-globina de la hemoglobina A**. El resultado de esta mutación es una cadena de β-globina anormal en la que el aminoácido valina ha reemplazado al ácido glutámico en la posición 6. La hemoglobina que contiene esta cadena β-globínica anómala recibe el nombre de **hemoglobina falciforme (HbS)**. La sustitución del ácido glutámico hidrófilo por la valina hidrófoba determina que la HbS se aglomere en condiciones de baja tensión de oxígeno. En lugar de la forma normal de disco bicóncavo muchos eritrocitos adquieren una forma semilunar o de hoz (*falx* en latín; *drépanon* en griego) cuando la tensión de oxígeno se reduce, de ahí los nombres de esta enfermedad (Fig. F10.3.1). Los eritrocitos falciformes o drepanocitos son más rígidos que los normales y se adhieren con más facilidad a la superficie endotelial. En consecuencia, estos eritrocitos se apilan en los capilares más pequeños y privan de oxígeno y sustancias nutritivas a partes de tejidos y órganos. También puede ocurrir la obstrucción de vasos mayores, que en los niños con frecuencia conduce a una apoplejía. Los drepanocitos también son más frágiles y se desintegran o se destruyen con una rapidez mayor (después de 20 días) que los eritrocitos normales.

La drepanocitosis es un trastorno genético homocigótico recesivo. No obstante, las personas heterocigotas con el rasgo drepanocítico a veces pueden tener manifestaciones clínicas a grandes alturas o en condiciones de gran estrés físico.

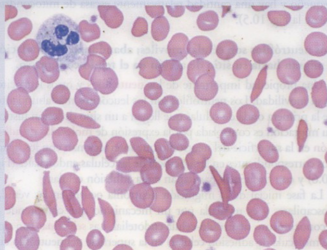


FIGURA F10.3.1 • Microfotografía de un extendido de sangre de un paciente con drepanocitosis. En este extendido sanguíneo teñido con la técnica de Wright pueden verse los eritrocitos falciformes y naviculares anormales de un paciente con esta enfermedad. 400 ×.

El neutrófilo entonces extiende un seudopodio hacia una unión intercelular. La histamina y la heparina liberadas en el sitio de la lesión por los mastocitos perivasculares abren la unión intercelular y así el neutrófilo migra hacia el tejido conjuntivo. Con el MET, el seudopodio de un neutrófilo se presenta como una expansión de matriz citoplasmática granular fina carente de orgánulos membranosos (véase la Fig. 10.5). El aspecto granulado fino se atribuye a la presencia de filamentos de actina, algunos microtúbulos y glucógeno, que participan en la extensión del citoplasma para formar los seudopodios y en la contracción ulterior que permite el avance de la célula. Una vez que el neutrófilo se ha introducido en el tejido conjuntivo, la migración adicional hacia el sitio de la lesión es dirigida por un proceso conocido como quimiotaxis, que consiste en la unión de moléculas quimiotácticas (atrayentes químicos) y proteínas de la matriz extracelular a receptores específicos en la superficie del leucocito.

Los neutrófilos son fagocitos activos que utilizan una gran variedad de receptores de la superficie para reconocer bacterias y otros agentes infecciosos en los sitios de inflamación.

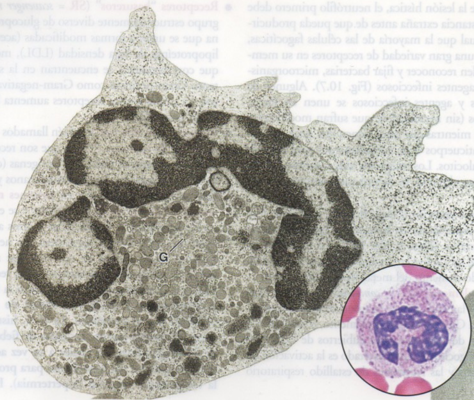


FIGURA 10.5 • **Microfotografía electrónica de un neutrófilo maduro humano.** El núcleo es típicamente multilobulado y posee heterocromatina en la periferia y eucromatina en la región central. Aparece un aparato de Golgi (*G*) pequeño y los demás orgánulos son escasos. El aspecto punteado del citoplasma contiguo a la convexidad del núcleo se debe a la presencia de partículas de glucógeno. En la concavidad nuclear hay gran cantidad de gránulos. Los gránulos específicos son menos densos y más redondeados que los azurófilos. Estos últimos son menos abundantes y muy electrodensos. 22.000 × (gentileza de la Dra. Dorothea Zucker-Franklin). Con fines comparativos, en el **círculo del ángulo inferior derecho** se muestra un neutrófilo de un extendido sanguíneo visto con el microscopio óptico. 1.800 ×.

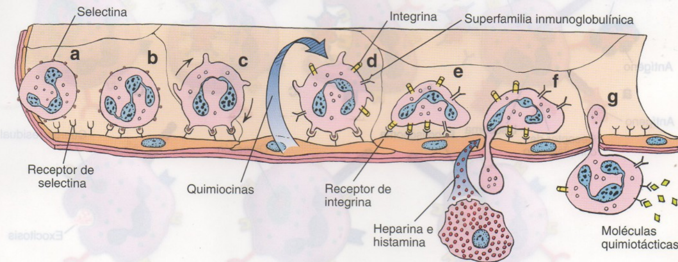


FIGURA 10.6 • **Diagrama de los acontecimientos que se comprueban en la migración de un neutrófilo desde una vénula poscapilar hacia el tejido conjuntivo. a.** Los neutrófilos circulantes aminoran su velocidad por la interacción de sus moléculas superficiales de adhesión, las selectinas (CD62L), con el endotelio de la vénula (**b**). **c.** Como consecuencia de esta interacción, la célula rueda sobre la superficie del endotelio. El neutrófilo luego se adhiere al endotelio y responde a quimiocinas secretadas por las células endoteliales. **d.** Su secreción induce la expresión de otras moléculas de adhesión en la superficie del neutrófilo, como las integrinas (VLA-5) y las moléculas de adhesión de la superfamilia de las inmunoglobulinas (p. ej., molécula de adhesión intercelular 1 [ICAM-1], molécula de adhesión celular vascular 1 [VCAM-1]). **e.** Estas moléculas de adhesión permiten que el neutrófilo se una a receptores de moléculas de adhesión en las células endoteliales. **f.** El neutrófilo luego extiende un seudopodio hacia una unión intercelular que previamente ha sido abierta por la histamina y la heparina liberadas desde los mastocitos del tejido conjuntivo, lo cual permite que el neutrófilo migre a través de la pared vascular (**g**).

Una vez en el sitio de la lesión hística, el neutrófilo primero debe reconocer cualquier sustancia extraña antes de que pueda producirse su fagocitosis. Al igual que la mayoría de las células fagocíticas, los **neutrófilos** poseen una gran variedad de receptores en su membrana celular que pueden reconocer y fijar bacterias, microorganismos extraños y otros agentes infecciosos (Fig. 10.7). Algunos de estos microorganismos y agentes infecciosos se unen en forma directa a los neutrófilos (sin necesidad de que sufran modificaciones en sus superficies), mientras que otros tienen que estar opsonizados (cubiertos de anticuerpos o de complemento) para ser más atractivos a estos granulocitos. Los receptores más comunes utilizados por los neutrófilos durante la fagocitosis comprenden los siguientes:

- **Receptores de Fc**, que están en la superficie del neutrófilo y se unen a la región Fc expuesta de los anticuerpos IgG que cubren las superficies bacterianas (véase la Fig. 10.7). La unión de las bacterias cubiertas de IgG activa la función fagocítica del neutrófilo y causa un rápido aumento del metabolismo intracelular.
- **Receptores de complemento** (**CR** = *complement receptors*), que facilitan la fijación y la captación de inmunocomplejos opsonizados por la proteína C3 activa del complemento, o sea C3b. La unión de bacterias o de otros antígenos cubiertos de C3b a los CR desencadena la fagocitosis, cuyo resultado es la activación de los mecanismos líticos y las reacciones de estallido respiratorio del neutrófilo.
- **Receptores "basureros"** (**SR** = *scavenger receptors*), que son un grupo estructuralmente diverso de glucoproteínas transmembrana que se unen a formas modificadas (acetiladas u oxidadas) de lipoproteínas de baja densidad (LDL), moléculas polianiónicas que con frecuencia se encuentran en la superficie de bacterias tanto Gram-positivas como Gram-negativas y cuerpos apoptósicos. La unión a estos receptores aumenta la actividad fagocítica de los neutrófilos.
- **Receptores de tipo toll**, también llamados **receptores de reconocimiento de patrones (PRR)**, que son receptores de los neutrófilos que reconocen moléculas patógenas (como las endotoxinas, los lipopolisacáridos, los peptidoglucanos y los ácidos lipoteicoicos) que están organizadas en **patrones moleculares asociados con patógenos (PAMP)** predecibles y se expresan comúnmente en las superficies de las bacterias y otros agentes infecciosos. Al igual que otras células fagocíticas, los neutrófilos poseen gran variedad de receptores de tipo toll que reconocen PAMP. **La unión de antígenos bacterianos a estos receptores causa fagocitosis y la liberación de citocinas como la interleucina 1 (IL-1), la interleucina 3 (IL-3) y el factor de necrosis tumoral α (TNF-α) por el neutrófilo. La IL-1, históricamente conocida como pirógeno (agente causante de fiebre), induce la síntesis de prostaglandinas, las cuales a su vez actúan sobre el centro termorregulador del hipotálamo para producir un aumento de la temperatura corporal (hipertermia). Por ende, la fiebre es**

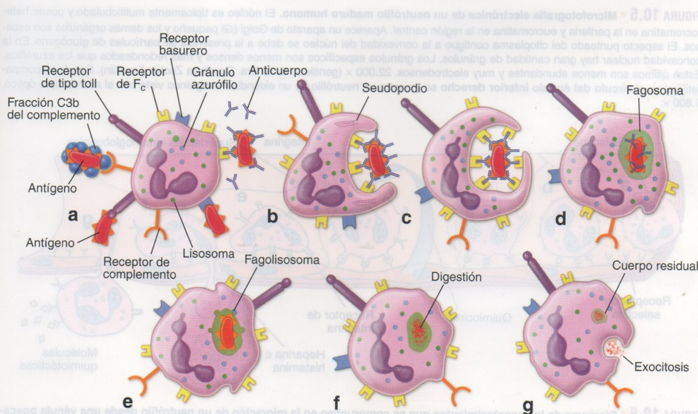


FIGURA 10.7 • **Fagocitosis neutrófila. a.** La fagocitosis comienza con el reconocimiento y la fijación del material extraño (antígeno), principalmente por receptores de F_c que interaccionan con la región F_c de los anticuerpos unidos al antígeno. **b.** El antígeno entonces es rodeado por seudopodios del neutrófilo. **c.** Conforme los seudopodios entran en contacto y se fusionan, el antígeno es incorporado. **d.** Una vez formado el fagosoma, la digestión se inicia por la activación de las oxidasas unidas a la membrana fagosómica. **e.** A continuación, los gránulos tanto específicos como azurófilos se fusionan con el fagosoma y liberan su contenido para formar un fagolisosoma. Esta fusión y liberación de los gránulos se conoce como *desgranulación*. **f.** El contenido enzimático de los gránulos mata al microorganismo y lo digiere. Todo el proceso digestivo ocurre dentro del fagolisosoma, lo cual protege la célula contra la autodigestión. **g.** El material digerido sufre exocitosis hacia el espacio extracelular o se almacena en la forma de cuerpos residuales dentro del neutrófilo.

una consecuencia de la reacción aguda frente a agentes patógenos invasores que causan una respuesta neutrófila masiva.

Las bacterias fagocitadas se destruyen dentro de los fagolisosomas por la acción de los intermediarios reactivos del oxígeno producidos durante el estallido respiratorio.

La **fagocitosis** comienza cuando el neutrófilo reconoce el antígeno y se une a él. Los seudopodios que extiende el neutrófilo rodean el antígeno y lo internalizan para formar un **fagosoma** (véase la Fig. 10.7). Luego los gránulos azurófilos y específicos se fusionan con la membrana del fagosoma y las hidrolasas lisosómicas de los gránulos azurófilos digieren el material extraño. Durante la fagocitosis la utilización de glucosa y oxígeno por el neutrófilo aumenta en forma notable y el fenómeno recibe el nombre de **estallido respiratorio**. Su resultado es la síntesis de varios compuestos oxigenados que se denominan **intermediarios reactivos del oxígeno (ROI** = *reactive oxigen intermediates*). Estos compuestos incluyen radicales libres como los radicales de oxígeno e hidroxilo que se utilizan para inmovilizar y destruir bacterias vivas dentro de los fagolisosomas. Por definición los radicales libres poseen en su estructura química un electrón no apareado, lo cual los torna muy reactivos, y por ende capaces de dañar moléculas intracelulares, incluso lípidos, proteínas y ácidos nucleicos. El proceso por el cual se destruyen los microorganismos dentro de los neutrófilos se denomina **muerte intracelular dependiente del oxígeno**. En este proceso por lo general participan dos mecanismos bioquímicos: el primero es el **sistema NADPH (nicotinamida adenina dinucleótido fosfato) oxidasa del fagocito (sistema phox)** que está en la membrana del fagolisosoma y el segundo está asociado con la enzima lisosómica **mieloperoxidasa (MPO)** que se encuentra en los gránulos azurófilos de los neutrófilos (Fig. 10.8).

En el mecanismo **NADPH** oxidasa del fagocito o sistema phox la fagocitosis progresa por medio de la señalización para que la célula produzca cantidades suficientes de NADPH necesario para generar aniones superóxido. El aumento de la captación de glucosa y la desviación del metabolismo del NADPH se logra mediante la vía de las pentosas fosfato (que también se conoce como *cortocircuito [shunt] de las pentosas*). El NADPH citosólico se convierte en un dador de electrones: el complejo enzimático de la NADPH oxidasa transporta electrones a través de la membrana al O_2 molecular que está dentro del fagolisosoma para generar **aniones superóxido (O_2^-)**, radicales libres. Estos aniones superóxido se convierten en intermediarios reactivos del oxígeno. La superóxido dismutasa convierte los aniones superóxido en oxígeno singulete ($^1O_2$) y peróxido de hidrógeno (H_2O_2), el cual reacciona adicionalmente con los aniones superóxido para producir los **radicales hidroxilo (OH^-)** bactericidas (la forma neutra del ión hidroxilo) y más moléculas de oxígeno singulete (véase la Fig. 10.8).

La destrucción dependiente del oxígeno con la participación de la MPO ocurre cuando los gránulos azurófilos que contienen MPO se fusionan con los fagosomas que contienen bacterias fagocitadas. Durante el estallido respiratorio del neutrófilo, la MPO, que utiliza hemo como cofactor, cataliza una reacción que produce **ácido hipocloroso (HOCl)** a partir de peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y un anión cloruro (Cl^-). El ácido hipocloroso, que es unas 1.000 veces más eficaz que el peróxido de hidrógeno para matar bacterias, se metaboliza adicionalmente para convertirse en un hipoclorito (OCl^-) muy tóxico (lejía) y cloro (Cl_2). Un poco del hipoclorito puede degradarse en forma espontánea para producir oxígeno singulete ($^1O_2$) tóxico e iones cloruro (Cl^-) (véase la Fig. 10.8).

Además, el **óxido nítrico (NO)** y otros **intermediarios reactivos del nitrógeno (RNI** = *reactive nitrogen intermediates*) también se han implicado en los mecanismos de destrucción microbiana intracelular. El NO se ha encontrado en los neutrófilos; sin embargo, se cree que en los seres humanos los mecanismos de muerte mediados por intermediarios reactivos del nitrógeno no cumplirían un papel decisivo. La función principal del NO derivado de neutrófilo es inducir la vasodilatación, la cual a su vez facilita la migración de los neutrófilos desde los vasos sanguíneos hacia el tejido conjuntivo circundante.

Las bacterias fagocitadas también pueden ser destruidas por un arsenal diverso de mecanismos de muerte independientes del oxígeno que utilizan enzimas bacteriolíticas y péptidos antimicrobianos.

Además de las reacciones de estallido respiratorio dependientes del oxígeno, los microorganismos pueden ser destruidos por las enzimas bacteriolíticas y los péptidos catiónicos antimicrobianos que están almacenados en los gránulos del citoplasma del neutrófilo. Estos **mecanismos de muerte independientes del oxígeno** están dirigidos contra la membrana de la célula bacteriana para causar su permeabilidad y su degradación. Los neutrófilos contienen cantidades particularmente grandes de proteínas catiónicas antimicrobianas como las defensinas y péptidos antimicrobianos llamados **catelicidinas**. Al igual que las lisozimas y las catepsinas almacenadas en los gránulos específicos, estas proteínas catiónicas antimicrobianas degradan la pared bacteriana. Además, las enzimas hidrolíticas lisosómicas que digieren las proteínas bacterianas y las lactoferrinas que quelan el hierro de las vías metabólicas nutricionales procariontes contribuyen a la destrucción de las bacterias invasoras. Estos mecanismos no son tan eficaces como los mecanismos de destrucción dependientes del oxígeno. Los neutrófilos de pacientes con defectos de los mecanismos dependientes del oxígeno, como los que padecen **enfermedad granulomatosa crónica** (véase el Recuadro 10.4), en cierto grado todavía son capaces de destruir las bacterias fagocitadas. Sin embargo, debido a la poca eficacia de estos procesos, las personas con estos defectos son más susceptibles a sufrir infecciones graves.

Luego de la digestión intracelular realizada por el neutrófilo, los restos de material degradado se almacenan en cuerpos residuales o sufren exocitosis. La mayor parte de los neutrófilos mueren en este proceso; la acumulación de bacterias destruidas y neutrófilos muertos constituye el espeso exudado conocido como pus. El color amarillo verdoso del pus y de las secreciones mucosas (p. ej., de los pulmones infectados) proviene del pigmento hemo de la enzima MPO almacenada en los gránulos azurófilos de los neutrófilos.

En la inflamación y la curación de las heridas también participan los monocitos, los linfocitos, los eosinófilos, los basófilos y los fibroblastos.

Los **monocitos** también entran en el tejido conjuntivo como respuesta secundaria a la lesión hística. En el mismo sitio de la lesión se transforman en **macrófagos** que fagocitan detritos celulares e hísticos, fibrina, bacterias restantes y neutrófilos muertos. La curación normal de las heridas depende de la participación de los macrófagos en la respuesta inflamatoria; se convierten en el tipo celular principal en el sitio de la inflamación después de que los neutrófilos se consumen. Al mismo tiempo que los macrófagos se tornan activos en el sitio inflamado, los fibroblastos cercanos a este sitio

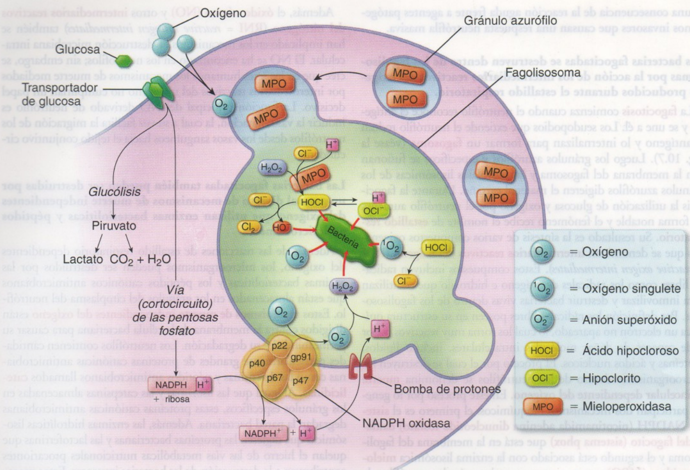


FIGURA 10.8 • **Mecanismos que conducen a la síntesis de intermediarios reactivos del oxígeno durante las reacciones de estallido respiratorio del neutrófilo.** Este diagrama esquemático muestra un fagolisosoma que contiene una bacteria fagocitada. En el dibujo se ilustran dos mecanismos de muerte dependientes del oxígeno. El primer mecanismo depende de un sistema (phox) de oxidasa de fagocito que utiliza el complejo de la NADPH oxidasa, formado por 5 subunidades. Este complejo transporta un exceso de electrones a través de la membrana del fagolisosoma, en donde éstos interaccionan con el oxígeno molecular para generar aniones superóxido libres. Estos aniones se convierten en intermediarios reactivos del oxígeno. Otra enzima, la superóxido dismutasa, convierte los aniones superóxido en oxígeno singulete y peróxido de hidrógeno, que reacciona adicionalmente con los aniones superóxido para producir radicales hidroxilo bactericidas y más moléculas de oxígeno singulete. En el segundo mecanismo participa la enzima lisosómica mieloperoxidasa (MPO) que se encuentra en los gránulos azurófilos de los neutrófilos. La MPO cataliza la producción de ácido hipocloroso a partir de peróxido de hidrógeno y aniones cloruro. El ácido hipocloroso se metaboliza adicionalmente para convertirse en hipoclorito (lejía) muy tóxico y cloro. Un poco del hipoclorito puede degradarse en forma espontánea para producir oxígeno singulete tóxico e iones cloruro. Todas las moléculas generadas durante el estallido respiratorio en los neutrófilos (asociadas con *flechas rojas*) son muy eficaces para destruir las bacterias fagocitadas.

acrecientan su actividad y las células mesenquimáticas indiferenciadas en la adventicia de los vasos pequeños locales comienzan a dividirse y a diferenciarse en fibroblastos y miofibroblastos que secretarán las fibras y la sustancia fundamental necesarias para reparar la lesión. Al igual que los neutrófilos, los monocitos son atraídos hacia el sitio de la inflamación por el mecanismo de la quimiotaxis. **Los linfocitos, los eosinófilos y los basófilos también desempeñan un papel en la inflamación, pero intervienen más en los aspectos inmunológicos del proceso (véase el Cap. 14, Sistema linfático). Los eosinófilos y los linfocitos son más comunes en los sitios de inflamación crónica.**

Eosinófilos

Los **eosinófilos** tienen más o menos el mismo tamaño, o quizás son apenas más grandes, que los neutrófilos y su núcleo es típicamente bilobulado (Fig. 10.9; Lámina 17, p. 303). Al igual que en los neutrófilos, la heterocromatina compacta de los eosinófilos está principalmente junto a la envoltura nuclear, mientras que la eucromatina está ubicada en el centro del núcleo.

Los eosinófilos reciben su nombre a causa de los grandes gránulos refringentes de su citoplasma.

El citoplasma de los eosinófilos contiene dos tipos de gránulos: abundantes gránulos específicos grandes y alargados y gránulos azurófilos (salvo por ellos, en el eosinófilo los orgánulos membranosos están poco representados).

- **Gránulos específicos.** Estos gránulos de los eosinófilos contienen un **cuerpo cristaloide** bien visible con el MET, que está rodeado por una matriz menos electrodensa. Estos cuerpos cristaloides son la causa de la birrefringencia de los gránulos en la microsco-

• RECUADRO 10.4 Correlación clínica: trastornos hereditarios de los neutrófilos; enfermedad granulomatosa crónica (CGD)

Un ejemplo primario de inmunodeficiencia genética que afecta los mecanismos de muerte dependientes del oxígeno es la **enfermedad granulomatosa crónica (CGD)**. En este trastorno hereditario de los neutrófilos y otras células fagocíticas uno de los componentes del **complejo de la NADPH oxidasa (sistema phox)** ha mutado o está ausente. Como consecuencia los neutrófilos no pueden producir intermediarios reactivos del oxígeno (ROI). El complejo de la NADPH oxidasa consiste en 5 moléculas. Dos de ellas, la **glucoproteína 91 (gp91)** y la **proteína 22 (p22)**, son parte de un citocromo unido a membrana que recibe el nombre de **citocromo B558** (véase la Fig. 10.8). Otros tres componentes citosólicos, la **proteína 47 (p47)**, la **proteína 67 (p67)** y la **proteína 40 (p40)**, son componentes de la **GTPasa Rac-2**, que es necesaria para la actividad oxidasa. La activación y la estimulación del neutrófilo por la fagocitosis determina que las proteínas citosólicas se trasloquen a la membrana del fagolisosoma para ensamblar el complejo NADPH oxidasa activo. La enzima ensamblada transporta electrones desde el NADPH citosólico, a través de la membrana, hacia el O_2 molecular que se encuentra dentro del fagolisosoma para generar aniones superóxido (O_2^-) bactericidas y otros ROI. Alrededor del 50 a 70% de los casos de CGD se deben a una mutación en el **gen CYBB (citocromo B, subunidad b)** situado en el cromosoma X. El gen codifica la glucoproteína 91 (gp91), que es necesaria para la función adecuada del complejo de la NADPH oxidasa. Dado que la **deficiencia de gp91** es una enfermedad ligada al cromosoma X, la CGD causada por esta mutación con frecuencia recibe el nombre de **enfermedad X91**. Otro 20 a 40% de los pacientes con CGD tienen mutaciones en el **gen NCF1** (situado en el cromosoma 7) que codifica la proteína 47. Las mutaciones en el gen NCF2 (que codifica la proteína 67) y el gen CYBA (que codifica la proteína 22) son infrecuentes y totalizan menos del 10% de todos los casos de CGD. Las mutaciones de los genes NCF1, NCF2 y CYBA producen formas autosómicas recesivas de CGD.

La CGD disminuye la capacidad de los neutrófilos para destruir ciertos tipos de bacterias y hongos. Las personas que padecen esta enfermedad con frecuencia son afectadas por infecciones bacterianas y fúngicas recidivantes que ponen en peligro la vida y trastornos inflamatorios crónicos. Las alteraciones patológicas más comunes ocurren en los tejidos y los órganos que forman barreras contra la entrada de microorganismos desde el medio externo. Estos sitios comprenden la piel (infecciones cutáneas), las encías (encías inflamadas [gingivitis] y tumefactas), los pulmones (neumonía), los ganglios linfáticos (linfadenitis), el tubo digestivo (enteritis, diarrea), el hígado y el bazo. Otra característica típica de la CGD es el desarrollo de grandes masas seudotumorales llamadas **granulomas**. La presencia de granulomas puede causar trastornos serios en el tubo digestivo por obstrucción al paso de los alimentos y en las vías urinarias por el bloqueo del flujo de orina desde los riñones y la vejiga.

pia óptica. Los gránulos contienen cuatro proteínas principales: una proteína con arginina abundante llamada **proteína básica mayor** o **principal (MBP)** que le imparte la acidofilia intensa al gránulo, la **proteína catiónica de eosinófilo (ECP)**, la **peroxidasa de eosinófilo (EPO)** y la **neurotoxina derivada de eosinófilo (EDN)**. La MBP está en el cuerpo cristaloide; las otras tres proteínas se encuentran en la matriz del gránulo. Los gránulos específicos también contienen **histaminasa**, **arilsulfatasa**, **colagenasa** y **catepsinas**. Las MBP, ECP y EPO ejercen un efecto citotóxico intenso sobre protozoarios y helmintos parásitos; la EDN causa disfunción del sistema nervioso en los organismos parásitos; la histaminasa neutraliza la acción de la histamina y la arilsulfatasa neutraliza los leucotrienos secretados por los basófilos y los mastocitos (véase el Cap. 6, Tejido conjuntivo, p. 158).

- **Gránulos azurófilos.** Son lisosomas y contienen una variedad de las **hidrolasas ácidas lisosómicas** habituales y otras enzimas hidrolíticas que actúan en la destrucción de parásitos y en la hidrólisis de los complejos antígeno-anticuerpo fagocitados por el eosinófilo.

Los eosinófilos se asocian con reacciones alérgicas, infestaciones parasitarias e inflamación crónica.

• RECUADRO 10.5 Correlación clínica: degradación de la hemoglobina e ictericia

Si la conjugación de la bilirrubina o su excreción hacia la bilis por parte del hígado es inhibida o si se produce la obstrucción del sistema de conductos biliares, la **bilirrubina** puede reingresar en la sangre y hacer que la piel y las mucosas adquieran una coloración amarillenta (el color amarillo es muy llamativo en la esclera del ojo). Este signo semiológico se llama **ictericia**. La ictericia puede ser causada por la destrucción de los eritrocitos circulantes. Un ejemplo de este trastorno es la **reacción transfusional hemolítica** que ocurre cuando se administra a un paciente sangre con incompatibilidad ABO, en la mayoría de los casos por error administrativo. La hemólisis masiva de los eritrocitos transfundidos puede asociarse con complicaciones generalizadas graves como la hipotensión (disminución de la tensión arterial), la insuficiencia renal e incluso la muerte.

La ictericia también es característica de varias **anemias hemolíticas** que son consecuencia de trastornos hereditarios de los eritrocitos (p. ej., esferocitosis hereditaria) o factores externos como microorganismos patógenos, venenos de animales, sustancias químicas o productos farmacéuticos. En los neonatos es común la aparición de una cierta ictericia (**ictericia fisiológica**) causada por la ineficacia del sistema conjugador de bilirrubina del hígado neonatal.

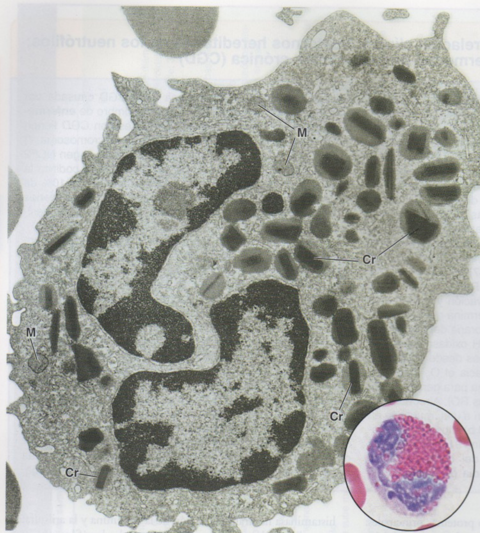


FIGURA 10.9 • **Microfotografía electrónica de un eosinófilo humano.** El núcleo es bilobulado pero el segmento de conexión ha quedado fuera del plano del corte. Los gránulos son de tamaño mediano (si se comparan con los de los basófilos) y poseen un cuerpo cristalino (*Cr*) en el centro de una matriz menos electrodensa. *M,* mitocondrias. 26.000 × (gentileza de la Dra. Dorothea Zucker-Franklin). **Círculo del ángulo inferior derecho.** Eosinófilo de un extendido de sangre visto con el microscopio óptico. 1.800 ×.

Los eosinófilos se desarrollan y maduran en la médula ósea. Una vez que se liberan de la médula ósea circulan en la sangre periférica y luego migran hacia el tejido conjuntivo. Los eosinófilos son activados por interacciones con anticuerpos IgG, IgA o IgA secretora. **La liberación de arilsulfatasa e histamina por los eosinófilos en los sitios de reacciones alérgicas modera los efectos deletéreos en potencia de los agentes vasoactivos inflamatorios. El eosinófilo también participa en otras respuestas inmunológicas y fagocita complejos antígeno-anticuerpo. En consecuencia, la cantidad de eosinófilos en las muestras de sangre de personas con alergias o infestaciones parasitarias suele estar elevada. Los eosinófilos desempeñan un papel importante en la defensa del huésped contra los helmintos parásitos. También se encuentran en gran cantidad en la lámina propia de la mucosa intestinal y en otros sitios de inflamación crónica potencial (p. ej., los tejidos pulmonares de los pacientes con asma).**

Basófilos

Los **basófilos** tienen más o menos el mismo tamaño, o quizás son apenas más pequeños, que los neutrófilos y se denominan así debido a que los abundantes gránulos grandes que hay en su citoplasma se tiñen con colorantes básicos (Lámina 17, p. 302).

Los basófilos son los menos abundantes de todos los leucocitos y representan menos del 0,5% del total.

Con frecuencia, para encontrar un solo **basófilo** en un extendido de sangre hace falta examinar varios centenares de leucocitos. En los extendidos sanguíneos el núcleo lobulado de los basófilos suele quedar oculto tras los gránulos, pero sus características se pueden ver bien en la microscopia electrónica (Fig. 10.10). La heterocromatina es esencialmente periférica, mientras que la eucromatina está ubicada sobre todo en el centro del núcleo. Los orgánulos citoplasmáticos típicos son escasos. La membrana plasmática del basófilo posee abundantes **receptores de F_χ** para los anticuerpos de inmunoglobulina E (IgE). Además, en la superficie del basófilo se expresa una proteína específica de 39 kDa llamada **CD40L**. La proteína CD40L interacciona con un receptor complementario (CD40) en los linfocitos B, lo cual da por resultado un aumento en la síntesis de IgE.

El citoplasma del basófilo contiene dos tipos de gránulos: gránulos específicos que son mayores que los gránulos específicos del neutrófilo y gránulos azurófilos inespecíficos.

- **Gránulos específicos.** Cuando se ven con el MET exhiben una textura granulada y figuras de mielina. Estos gránulos contienen una gran variedad de sustancias, a saber: heparina, histamina, heparán sulfato, leucotrienos, IL-4 e IL-13. La **heparina**, un glucosaminoglucano sulfatado, es un anticoagulante. La **histamina** y el **heparán sulfato** son agentes vasoactivos que, entre otras acciones, causan la dilatación de los vasos de pequeño calibre. Los **leucotrienos** son lípidos modificados que desencadenan la

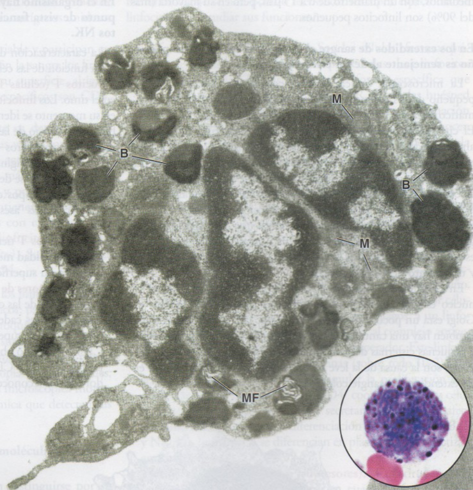


FIGURA 10.10 • **Microfotografía electrónica de un basófilo humano.** El núcleo aparece como tres corpúsculos separados porque los segmentos de conexión no están en el plano del corte. Las granulaciones basófilas (*B*) son muy grandes y su morfología es irregular. En algunos gránulos se ven figuras de mielina (*MF*). *M,* mitocondrias. 26.000 × (gentileza de la Dra. Dorothea Zucker-Franklin). **Círculo del ángulo inferior derecho.** Basófilo de un extendido de sangre visto con el microscopio óptico. 1.800 ×.

contracción prolongada del músculo liso de la vía aérea (véase la p. 186). La **interleucina 4 (IL-4)** y la **interleucina 13 (IL-13)** promueven la síntesis de anticuerpos IgE. La basofilia intensa de estos gránulos específicos se correlaciona con la concentración elevada de sulfatos en las moléculas de los glucosaminoglucanos de la heparina y del heparán sulfato.

- **Gránulos inespecíficos (azurófilos).** Son los lisosomas de los basófilos y contienen varias de las hidrolasas ácidas lisosómicas habituales similares a las de otros leucocitos.

La función de los basófilos está relacionada en forma estrecha con la de los mastocitos.

Los **basófilos** están relacionados desde el punto de vista funcional con los mastocitos del tejido conjuntivo, pero no son idénticos a ellos (véase el Cuadro 6.6, p. 187). Tanto los mastocitos como los basófilos fijan un anticuerpo secretado por los plasmocitos, la **IgE**, a través de receptores de F_c de alta afinidad expresados en la superficie celular. La exposición ulterior al antígeno específico para la IgE (y la reacción del antígeno [alérgeno] con el anticuerpo) desencadena la activación de los basófilos y los mastocitos y la liberación de los agentes vasoactivos de los gránulos de estas células. **Estas sustancias causan las alteraciones vasculares importantes que se asocian con las reacciones de hipersensibilidad y la anafilaxia.** Además, tanto los basófilos como los mastocitos derivan de la misma **célula progenitora de basófilos/mastocitos (BMCP)**. Si una BMCP específica expresa la **proteína α de unión a CCAAT/amplificador (C/EBPα)**, un factor de transcripción relacionado con los granuloctios, la célula queda predestinada a diferenciarse en una **célula progenitora de basófilos (BaP)**. Los basófilos se desarrollan y se diferencian en la médula ósea y se liberan en la sangre periférica en la forma de células maduras. Si no tiene el factor de transcripción C/EBPα, la célula BMCP migra hacia el bazo y luego de la diferenciación adicional se traslada en la forma de **célula precursora de mastocito (MPC)** al intestino, en donde se convierte en un mastocito maduro.

Linfocitos

Los linfocitos son las principales células funcionales del sistema linfático o inmunitario.

Los **linfocitos** son los agranulocitos más comunes y constituyen alrededor del 30% del total de los leucocitos sanguíneos. Para comprender la función de los linfocitos debe tenerse en cuenta que la mayor parte de los linfocitos de la sangre o la linfa representan **células inmunocompetentes** recirculantes, es decir células que han adquirido la capacidad de reconocer y responder a antígenos y se hallan en tránsito desde un tejido linfático hacia otro. En los tejidos asociados con el **sistema inmunitario** (véase el Cap. 14, Sistema linfático) se pueden identificar tres grupos de linfocitos de acuerdo con su tamaño: linfocitos pequeños, medianos y grandes, con un diámetro que va de 6 a 30 μm. Los linfocitos grandes son **linfocitos activados** (que poseen receptores superficiales que interaccionan con un antígeno específico) o **linfocitos NK** (destructores naturales). En la circulación casi todos los linfocitos son pequeños y

medianos, con un diámetro de 6 a 15 μm, pero en su mayoría (más del 90%) son linfocitos pequeños.

En los extendidos de sangre el tamaño de un linfocito pequeño es semejante al de un eritrocito.

La microscopia óptica permite comprobar que el linfocito pequeño de los extendidos de sangre posee un núcleo hipercromático esferoidal, con una ligera escotadura (Lámina 17, p. 303). El citoplasma aparece como un reborde muy fino azul pálido alrededor del núcleo. En general no se ven orgánulos citoplasmáticos, salvo por uno que otro gránulo azurófilo fino. Con el MET se observa que los componentes primarios del citoplasma son ribosomas libres y unas pocas mitocondrias. Los demás orgánulos son tan escasos que no suelen aparecer en los cortes finos. A veces se ven lisosomas densos y pequeños que corresponden a los gránulos azurófilos de la microscopia óptica y en la región de la escotadura nuclear, en el centro celular, hay un par de centríolos y un aparato de Golgi pequeño.

En el linfocito mediano el citoplasma es más abundante, el núcleo es más grande y menos heterocromático y el aparato de Golgi está un poco más desarrollado (Fig. 10.11). En estas células también hay una cantidad mayor de mitocondrias y polirribosomas y pequeñas cisternas del retículo endoplasmático rugoso. Los ribosomas son la causa de la leve basofilia que exhiben los linfocitos en los extendidos de sangre coloreados.

En el organismo hay tres tipos de linfocitos distintos desde el punto de vista funcional: linfocitos T, linfocitos B y linfocitos NK.

La caracterización de los tipos linfocíticos tiene su fundamento en la función de las células y no en su tamaño o su morfología. Los linfocitos T (células T) se llaman así porque sufren diferenciación en el timo. Los linfocitos B (células B) reciben este nombre porque en su momento se identificaron como una población separada en la bolsa de Fabricio de las aves y luego en los órganos bursaequivalentes de los mamíferos (p. ej., la médula ósea). Los linfocitos NK (células NK) se originan de las mismas células precursoras que los linfocitos T y B y se denominan así porque están programados para destruir ciertos tipos de células transformadas (en inglés, *natural killer cells,* células "asesinas" naturales).

- Los linfocitos T tienen una vida media prolongada y participan en la inmunidad mediada por células. Se caracterizan por la presencia en su superficie de proteínas de reconocimiento denominadas receptores de linfocito T (TCR = *T-cell receptor*) que en la mayor parte de las células T comprenden dos cadenas glucoproteicas llamadas cadena α y cadena β de TCR. Los linfocitos T expresan en su superficie las proteínas marcadoras CD2, CD3, CD5 y CD7; no obstante, se subclasifican según tengan o no las proteínas CD4 y CD8. Los linfocitos T $CD4^+$ poseen el marcador CD4 y reconocen antígenos unidos a moléculas del comple-

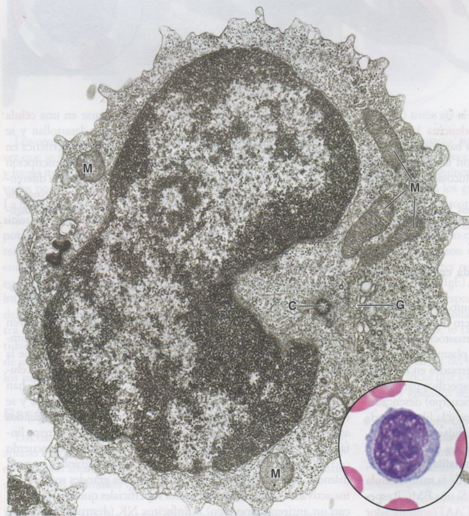


FIGURA 10.11 • **Microfotografía electrónica de un linfocito mediano.** El aspecto punteado del citoplasma es consecuencia de los muchos ribosomas libres. También aparecen varias mitocondrias (*M*). El centro celular o centrosfera de la célula (a la altura de la indentación nuclear) contiene un aparato de Golgi (*G*) pequeño y un centríolo (*C*). 26.000 × (gentileza de la Dra. Dorothea Zucker-Franklin). **Círculo del ángulo inferior derecho.** Linfocito mediano de un extendido de sangre visto con el microscopio óptico. 1.800 ×.

jo mayor de histocompatibilidad II (MHC II). Los **linfocitos CD8⁺** tienen el marcador CD8 y reconocen antígenos unidos a moléculas MHC I.

- Los **linfocitos B** tienen una vida media variable y participan en la producción de anticuerpos circulantes. En la sangre los linfocitos B maduros expresan **IgM** e **IgD** en su superficie, al igual que moléculas **MHC II**. Sus marcadores específicos son CD9, CD19, CD20 y CD24.
- Los **linfocitos NK** se programan durante su desarrollo para destruir ciertas células infectadas por virus y algunos tipos de células de tumores. También secretan un agente antivírico, el **interferón γ (IFN-γ)**. Las células NK son más grandes que los linfocitos B y T (~15 μm de diámetro) y poseen un núcleo arriñonado. Dado que las células NK contienen varios gránulos citoplasmáticos grandes bien visibles con el microscopio óptico, también reciben el nombre de **linfocitos granulares grandes (LGL,** *large granular lymphocytes***)**. Sus marcadores específicos incluyen CD16, CD56 y CD94.

Los linfocitos T no pueden distinguirse de los linfocitos B en los extendidos de sangre ni en los cortes histológicos; para poder identificarlos hay que utilizar técnicas inmunocitoquímicas para diferentes tipos de marcadores y receptores en la superficie celular. Los linfocitos NK se pueden reconocer en la microscopia óptica por su tamaño, configuración nuclear y gránulos citoplasmáticos grandes; sin embargo, para confirmar la identificación microscópica morfológica se utilizan técnicas de inmunocitoquímica que detectan sus marcadores específicos.

Los linfocitos T y B expresan diferentes moléculas de superficie.

Aunque los linfocitos T y B no pueden distinguirse por su morfología, poseen proteínas de superficie distintivas (proteínas CD) que sirven para identificarlos al usar técnicas de inmunomarcaje. Además, los linfocitos B expresan moléculas inmunoglobulínicas (anticuerpos) en su superficie que actúan como receptores de antígenos. En cambio, los linfocitos T no tienen anticuerpos pero expresan TCR. Estas proteínas de reconocimiento aparecen durante etapas bien definidas en la maduración de las células dentro del timo. En general, las moléculas superficiales median o aumentan funciones específicas de los linfocitos T y son necesarias para que estas células reconozcan o se unan a los antígenos que están en la superficie de las células diana.

En la sangre humana del 60 al 80% de los linfocitos corresponde a linfocitos T maduros, mientras que del 20 al 30% corresponde a linfocitos B maduros. Alrededor del 5 al 10% de las células carece de los marcadores superficiales asociados con los linfocitos T o B. Estas células son los linfocitos NK y las infrecuentes células madre hematopoyéticas circulantes (véase más adelante). Las diferencias de tamaño ya descritas pueden tener importancia funcional; algunos de los linfocitos grandes podrían ser células que han sido estimuladas para dividirse, mientras que otros serían precursores de plasmocitos en proceso de diferenciación como respuesta a la presencia de un antígeno.

Se han identificado varios tipos diferentes de linfocitos T: citotóxicos, cooperadores (helper), supresores y gamma/delta (γδ).

Las actividades de los linfocitos citotóxicos, cooperadores o coadyuvantes (helper), supresores y gamma/delta son mediadas por moléculas ubicadas en su superficie. Mediante el uso de técnicas de inmunomarcaje se han podido identificar los tipos específicos de linfocitos T y estudiar sus funciones.

- **Linfocitos T CD8⁺ citotóxicos.** Son las células efectoras primarias en la inmunidad mediada por células. Los linfocitos CD8⁺ son células T sensibilizadas en forma específica que reconocen antígenos a través de los TCR en células huésped infectadas por virus o células que han sufrido transformación neoplásica. Los linfocitos T CD8⁺ citotóxicos sólo reconocen los antígenos unidos a las moléculas MHC I. Luego de la unión del TCR al complejo antígeno-molécula MHC I, el linfocito T CD8⁺ citotóxico secreta linfocinas y perforinas que producen canales iónicos en la membrana de la célula infectada o neoplásica y la conducen a la lisis (véase el Cap. 14, Sistema linfático). Los linfocitos T CD8⁺ citotóxicos desempeñan un papel importante en el rechazo de los aloinjertos y en la inmunología de los tumores.
- **Linfocitos T CD4⁺ cooperadores.** Son decisivos para la inducción de una respuesta inmunitaria frente a un antígeno extraño. El antígeno unido a moléculas MHC II es presentado por células presentadoras de antígeno, como los macrófagos, a un linfocito T CD4⁺ cooperador. La unión del TCR al complejo antígeno-MHC II activa al linfocito T CD4⁺ cooperador. Este linfocito activado luego produce interleucinas (sobre todo IL-2), que actúan en forma autocrina para estimular la proliferación y la diferenciación de más linfocitos T CD4⁺ cooperadores. Las células recién diferenciadas sintetizan y secretan linfocinas que afectan tanto la función como la diferenciación de los linfocitos B, T y NK. Los linfocitos B se diferencian en plasmocitos y sintetizan anticuerpos.
- **Linfocitos T reguladores (supresores).** Constituyen una población de linfocitos T diversa en cuanto a fenotipo que puede suprimir funcionalmente una reacción inmunitaria frente a antígenos extraños o propios mediante la influencia sobre la actividad de otras células del sistema inmunitario. Los **linfocitos T reguladores CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺** son un ejemplo clásico de células que pueden inhibir la capacidad de los linfocitos T para iniciar respuestas inmunitarias. El marcador FOXP3 indica una expresión de factores de transcripción de la familia *forkhead* que son característicos de muchos linfocitos T. Además, los **linfocitos T supresores CD8⁺CD45RO⁺** asociados con tumores secretan IL-10 y también suprimen la activación de los linfocitos T. Los linfocitos T supresores también actuarían en la supresión de la diferenciación de los linfocitos B y en la regulación de la maduración celular eritroide en la médula ósea.
- **Linfocitos T gamma/delta (γδ).** Son una población pequeña de linfocitos T que poseen un TCR distintivo en su superficie. Como se comentó antes, la mayor parte de los linfocitos T tienen un receptor TCR compuesto por dos cadenas glucoproteicas llamadas cadenas α y β de TCR. En cambio, los linfocitos T γδ poseen receptores TCR formados por una cadena γ y una cadena δ. **Estas células se desarrollan en el timo y migran hacia varios tejidos epiteliales (p. ej., piel, mucosa bucal, intestino y vagina). Una vez que colonizan un tejido epitelial no recirculan entre la sangre y los órganos linfáticos. También se conocen como linfocitos intraepiteliales. Su ubicación en la piel y en la mucosa de los órganos internos les permite funcionar en la primera línea de defensa contra los microorganismos invasores.**

Monocitos

Los monocitos son los precursores de las células del sistema fagocítico mononuclear.

Los **monocitos** son los leucocitos más grandes en el extendido de sangre (en promedio 18 µm de diámetro). Se movilizan desde la médula ósea hacia los demás tejidos, en donde se diferencian en los diversos fagocitos del sistema fagocítico mononuclear como, por ejemplo, los macrófagos del tejido conjuntivo (histiocitos), los osteoclastos, los macrófagos alveolares, los macrófagos perisinusoidales hepáticos (células de Kupffer) y los macrófagos de los ganglios linfáticos, el bazo y la médula ósea, entre otros (véase el Cap. 6, Tejido conjuntivo). Los monocitos permanecen en la sangre sólo unos 3 días.

El núcleo del monocito posee típicamente una escotadura más pronunciada que la del linfocito (Fig. 10.12 y Lámina 18, p. 304). A la altura de la escotadura está el centro celular en donde se encuentran los centríolos y un aparato de Golgi bien desarrollado. Los monocitos también contienen retículo endoplasmático liso, retículo endoplasmático rugoso y mitocondrias pequeñas. Aunque se clasifican como agranulocitos, en su citoplasma hay pequeños gránulos azurófilos densos que contienen enzimas lisosómicas típicas similares a las que están en los gránulos azurófilos de los neutrófilos.

Los monocitos se transforman en macrófagos que actúan como células presentadoras de antígenos en el sistema inmunitario.

Durante la inflamación, el monocito abandona el vaso sanguíneo en el sitio inflamado, se transforma en macrófago de los tejidos y fagocita bacterias, otras células y detritos hísticos. El monocito-macrófago es una **célula presentadora de antígenos** y desempeña un papel importante en las respuestas inmunitarias al degradar parcialmente los antígenos y presentar sus fragmentos en las moléculas MHC II ubicadas en la superficie del macrófago a los linfocitos T $CD4^{+}$ cooperadores para su reconocimiento.

■ TROMBOCITOS

Las plaquetas son pequeños fragmentos citoplasmáticos limitados por membrana y anucleados que derivan de los megacariocitos.

Las **trombocitos (plaquetas)** derivan de grandes células poliploides (células cuyos núcleos poseen múltiples juegos de cromosomas) situadas en la médula ósea que se llaman **megacariocitos** (Fig. 10.13). Durante la formación de las plaquetas aparecen múltiples **canales de demarcación plaquetaria** en las regiones periféricas del megacariocito que separan pequeñas porciones de citoplasma. La membrana que reviste estos canales se origina por invaginación de la membrana plasmática; por consiguiente, estos canales están en comunicación con el espacio extracelular. El desarrollo y la fusión constantes de las membranas de demarcación plaquetaria determinan que los fragmentos citoplasmáticos se separen por completo para formar las plaquetas individuales. Al abandonar la médula ósea, las plaquetas circulan en los vasos como estructuras discoides de unos 2 a 3 µm de diámetro. La parte central, teñida con mayor intensidad, se llama **cromómero** o **granulómero**, mientras que la periferia, mucho más pálida, se conoce como **hialómero**. La vida media de las plaquetas es de alrededor de 10 días.

Desde el punto de vista estructural las plaquetas pueden dividirse en cuatro zonas según su organización y su función.

Con el MET se comprueba que el citoplasma plaquetario tiene una organización estructural que permite dividirlo en cuatro zonas (Fig. 10.14):

- **Zona periférica.** Esta zona consiste en la membrana celular cubierta por una gruesa capa superficial de glucocáliz. El glucocáliz está compuesto por glucoproteínas, glucosaminoglucanos y varios factores de la coagulación adsorbidos desde el plasma sanguíneo. Las glucoproteínas integrales de la membrana actúan como receptores para la función plaquetaria.
- **Zona estructural.** Esta zona está compuesta por microtúbulos,



FIGURA 10.12 • **Microfotografía electrónica de un monocito maduro humano.** La escotadura nuclear es muy pronunciada y junto a ella se ven un centríolo (*C*) y varias cisternas del aparato de Golgi (*G*). Los pequeños gránulos oscuros son gránulos azurófilos, los lisosomas (*L*) de la célula. Las estructuras un poco mayores y menos densas son mitocondrias (*M*). 22.000 × (gentileza de la Dra. Dorothea Zucker-Franklin). **Círculo del ángulo inferior derecho.** Monocito de un extendido de sangre visto con el microscopio óptico. 1.800 ×.

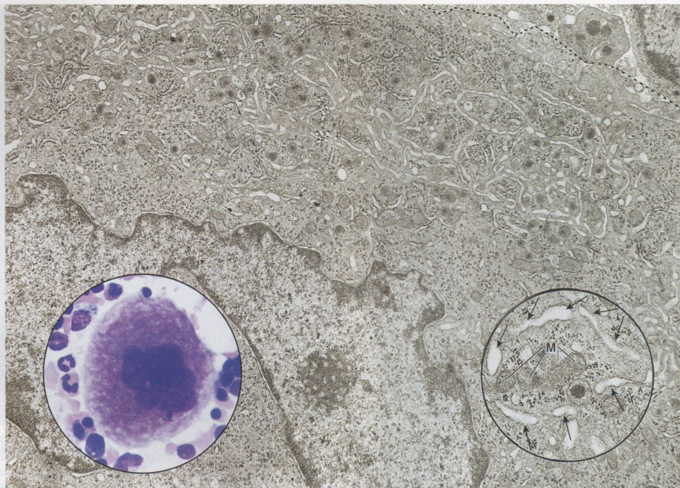
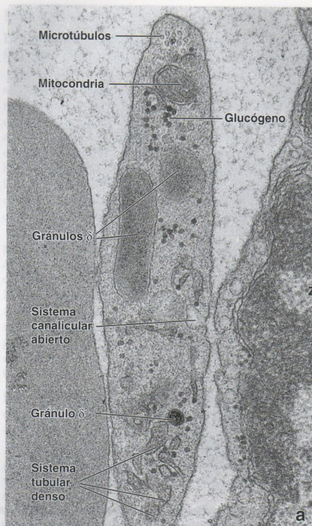


FIGURA 10.13 • **Microfotografías óptica y electrónica de un megacariocito.** En esta microfotografía electrónica se ve parte de un megacariocito de un corte de médula ósea que incluye dos lóbulos nucleares y un poco de citoplasma circundante. El límite de la célula está señalado por la *línea de puntos* (arriba, a la derecha). En el citoplasma aparecen indicios de plaquetogénesis en la forma de canales de demarcación plaquetaria de distribución amplia. 13.000 ×. **Detalle de la derecha.** Más aumento de una porción de citoplasma que está casi completamente separada por los canales de demarcación plaquetaria (*flechas*). También se ven mitocondrias (*M*), un gránulo δ muy denso y partículas de glucógeno. Con fines de comparación, en la Figura 10.14a se muestra una plaqueta circulante madura. 30.000 ×. **Círculo del ángulo inferior izquierdo.** Megacariocito completo de un extendido de médula ósea visto con el microscopio óptico. Su núcleo es multilobulado y está replegado sobre sí mismo, de modo que su contorno es irregular. Las características "espumosas" del citoplasma periférico del megacariocito son el producto de la segmentación que está ocurriendo para formar las plaquetas. Las células más pequeñas que lo rodean pertenecen a las otras series hematopoyéticas medulares. 1.000 ×.

filamentos de actina, miosina y proteínas fijadoras de actina (ABP) que forman una red de sostén para la membrana plasmática. Justo por debajo de la red de filamentos de actina están los microtúbulos que se reúnen en un haz de 8 a 24 unidades. Los microtúbulos se disponen en forma circunferencial y tienen como función mantener la forma de disco de la plaqueta.

- **Zona de orgánulos.** Esta zona ocupa el centro de la plaqueta y contiene mitocondrias, peroxisomas, partículas de glucógeno y por lo menos tres tipos de gránulos dispersos en el citoplasma. **Los más abundantes son los gránulos α (300 a 500 nm de diámetro), que contienen principalmente fibrinógeno, factores de la coagulación, plasminógeno, inhibidor del activador del plasminógeno y factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF). El contenido de estos gránulos desempeña un papel importante en la fase inicial de la reparación vascular, la coagulación sanguínea y la aglomeración plaquetaria. Los gránulos δ, menos abundantes, más pequeños y de una densidad mayor, contienen principalmente adenosina difosfato (ADP), adenosina trifosfato (ATP), serotonina e histamina que facilitan la adhesión plaquetaria y la vasoconstricción en el sitio de la lesión vascular. Los gránulos λ son semejantes a los lisosomas que se hallan en otras células y contienen varias enzimas hidrolíticas. El contenido de los gránulos λ actúa en la reabsorción del coágulo durante las etapas avanzadas de la reparación vascular.**
- **Zona membranosa.** Esta zona se compone de dos tipos de canales membranosos. El **sistema canalicular abierto (OCS)**, el primer tipo, es un resto rudimentario de los canales de demarcación plaquetaria y consiste sólo en membrana que no participó en la subdivisión del citoplasma del megacariocito. En efecto, los canalículos abiertos son invaginaciones de la membrana plasmática hacia el interior del citoplasma. El **sistema tubular denso (DTS)**, el segundo tipo, contiene un material electrodenso originado en el retículo endoplasmático rugoso del megacariocito que sirve como sitio de depósito para iones calcio. Los canales del DTS no están en comunicación con la superficie de la plaqueta;



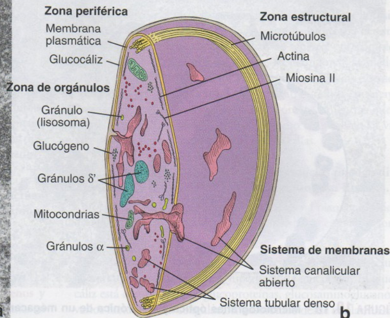


FIGURA 10.14 • **Microfotografía electrónica y diagrama de una plaqueta. a.** Microfotografía electrónica de gran aumento que muestra una plaqueta situada entre un eritrocito (a la izquierda) y una célula endotelial (a la derecha). Entre las estructuras visibles se encuentran una mitocondria, microtúbulos, una única silueta del sistema canalicular abierto que comunica con la superficie, elementos del sistema tubular denso, los gránulos α de densidad moderada, un solo gránulo δ muy denso y partículas de glucógeno. Los microfilamentos no son conspicuos sobre la matriz de fondo de la plaqueta. **b.** Diagrama de una plaqueta que ilustra los componentes de las cuatro zonas estructurales.

sin embargo, el OCS y el DTS se fusionan en diversas regiones de la plaqueta para formar complejos membranosos que tienen importancia en la regulación de la concentración intraplaquetaria del calcio.

Las plaquetas actúan en la vigilancia continua de los vasos sanguíneos, la formación de coágulos de sangre y la reparación del tejido lesionado.

Las plaquetas intervienen en varios aspectos de la **hemostasia** (detención de la hemorragia). Constantemente inspeccionan el revestimiento endotelial de los vasos sanguíneos en busca de brechas o roturas. Cuando la pared de un vaso sanguíneo se lesiona o se rompe, el tejido conjuntivo expuesto en el sitio del daño promueve la adhesión plaquetaria. La adhesión de las plaquetas desencadena su desgranulación y la liberación de serotonina, ADP y tromboxano A_2.

La **serotonina** es un vasoconstrictor potente que causa la contracción de las células musculares lisas de los vasos, con lo cual se reduce el flujo sanguíneo local en el sitio de la lesión. La **adenosina difosfato (ADP)**, un nucleótido, y el **tromboxano A_2**, una molécula de señal, son responsables de la aglomeración plaquetaria adicional para formar un **tapón hemostático primario**. La masa de plaquetas aglomeradas detiene la extravasación de la sangre.

Al mismo tiempo, las plaquetas activadas liberan el contenido de sus gránulos α y δ, que consiste en factores de la coagulación como el **factor tromboplástico plaquetario (PF_3)**, y serotonina adicional, entre otras sustancias.

El glucocáliz plaquetario provee una superficie de reacción para la conversión del fibrinógeno soluble en fibrina. La fibrina forma entonces una red laxa sobre el tapón inicial y se estabiliza aún más por enlaces cruzados covalentes que producen una aglomeración densa de las fibras (Fig. 10.15). En la red quedan atrapadas plaquetas y eritrocitos. El tapón plaquetario inicial se transforma en el coágulo definitivo, llamado **tapón hemostático secundario**, por la acción de factores hísticos adicionales secretados por las células del vaso sanguíneo lesionado.

Después de que se ha formado el coágulo definitivo, las plaquetas causan la retracción del coágulo. Es probable que esto ocurra por

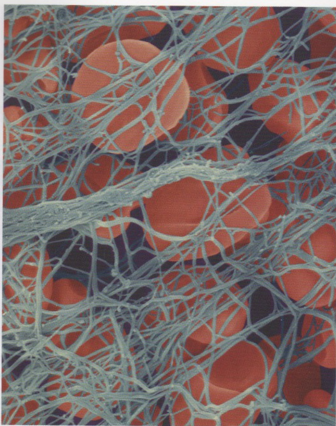


FIGURA 10.15 • Microfotografía electrónica de barrido de un coágulo sanguíneo. La microfotografía electrónica de barrido muestra con gran aumento la etapa inicial de la formación de un coágulo sanguíneo. Los eritrocitos están atrapados en una malla laxa de fibras de fibrina que han establecido múltiples enlaces cruzados para formar un tapón hemostático impermeable que impide la salida de las células y el líquido de la luz del vaso lesionado. 1.600 × (Copyright Dennis Kunkel Microscopy, Inc.).

acción de la actina y la miosina que hay en la zona estructural de la plaqueta. La contracción del coágulo permite el retorno del flujo sanguíneo normal a través del vaso. **Por último, una vez que ha servido su propósito, el coágulo es lisado por la plasmina, una enzima fibrinolítica que circula en el plasma en una forma inactiva llamada plasminógeno. Las enzimas hidrolíticas liberadas desde los gránulos λ contribuyen en este proceso. El activador para la conversión del plasminógeno, el activador del plasminógeno de los tejidos (TPA), deriva principalmente de las células endoteliales. Una forma sintética del TPA se utiliza en la actualidad como tratamiento de urgencia para minimizar el daño causado por las apoplejías debidas a coágulos.**

Una función adicional de las plaquetas es contribuir a la reparación de los tejidos lesionados más allá del vaso mismo. El factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) liberado desde los gránulos α estimula las células musculares lisas y los fibroblastos para que se dividan y permitan la reparación de los tejidos.

FORMACIÓN DE LAS CÉLULAS DE LA SANGRE (HEMATOPOYESIS)

La **hematopoyesis** (o hemopoyesis) comprende la **eritropoyesis** y la **leucopoyesis** (formación de los glóbulos rojos y los glóbulos blancos, respectivamente), como así también la **trombopoyesis** (formación de las plaquetas; Fig. 10.16). Las células y los elementos figurados de la sangre tienen una vida limitada; se producen y se destruyen de manera continua. El objetivo final de la hematopoyesis es mantener una cantidad constante de los diferentes tipos celulares que hay en la sangre. Tanto los eritrocitos (vida media de 120 días) como las plaquetas (vida media de 10 días) de los seres humanos pasan toda su vida en la sangre circulante. Los leucocitos, en cambio, abandonan la circulación poco tiempo después de haberla alcanzado en la médula ósea y pasan la mayor parte de su vida de longitud variable (y realizan todas sus funciones) en los tejidos.

En el adulto los eritrocitos, los granulocitos, los monocitos y las plaquetas se forman en la **médula ósea roja**; los linfocitos también se generan en la médula ósea roja y en los tejidos linfáticos. Para estudiar las etapas de la hematopoyesis se prepara un extendido de médula ósea de manera similar a la que se describe en la página 270 para la preparación de un extendido de sangre periférica.

La hematopoyesis se inicia en las primeras semanas del desarrollo embrionario.

Durante la vida fetal, tanto los eritrocitos como los leucocitos se forman en varios órganos antes de la diferenciación de la médula ósea. La primera etapa o **fase del saco vitelino** de la hematopoyesis comienza en la tercera semana de la gestación y se caracteriza por la aparición de "islotes sanguíneos" en la pared del saco vitelino del embrión. En la segunda etapa o **fase hepática**, que ocurre en los comienzos del desarrollo fetal, los focos o centros hematopoyéticos aparecen en el hígado (Fig. 10.17). La hematopoyesis en estos sitios está limitada principalmente a las células eritroides, aunque en el hígado se produce algo de leucopoyesis. El hígado es el principal órgano hematopoyético fetal durante el segundo trimestre de la gestación. La tercera etapa o **fase medular ósea** de la eritropoyesis y la leucopoyesis fetal ocurre en la médula ósea roja (y en otros tejidos linfáticos) y comienza en el segundo trimestre del embarazo. Después del nacimiento la hematopoyesis sólo ocurre en la médula ósea roja y en los tejidos linfáticos, igual que en el adulto (Fig. 10.18). Los precursores tanto de las células sanguíneas como de las células germinales tienen su origen en el saco vitelino.

Teoría monofilética de la hematopoyesis

Según la teoría monofilética de la hematopoyesis, las células de la sangre derivan de una célula madre hematopoyética común.

Bastantes indicios circunstanciales han sustentado durante muchos años la **teoría monofilética** (o **unicista**) de la hematopoyesis, según la cual todas las células sanguíneas derivan de una célula madre común. Los indicios decisivos para convalidar la teoría monofilética provienen del aislamiento y la demostración de la **célula madre hematopoyética** (**HSC** = *hemopoietic stem cell*). La célula madre hematopoyética, también llamada *célula madre pluripotencial* (PPSC = *pluripotential stem cell*), es capaz no sólo de diferenciarse en todos los linajes de células de la sangre sino también de autorrenovarse (es decir que el fondo común de células madre se autosustenta). Estudios recientes indican que las HSC también tienen el potencial para diferenciarse en múltiples linajes de células no sanguíneas y contribuir a la regeneración celular de varios tejidos y muchos órganos. Durante el desarrollo embrionario las HSC se encuentran en la circulación y sufren diferenciación específica de tejido en diferentes órganos. Las HSC humanas se han aislado de sangre del cordón umbilical, hígado fetal y médula ósea fetal y del adulto. En el adulto las HSC tiene el potencial de reparar tejidos en

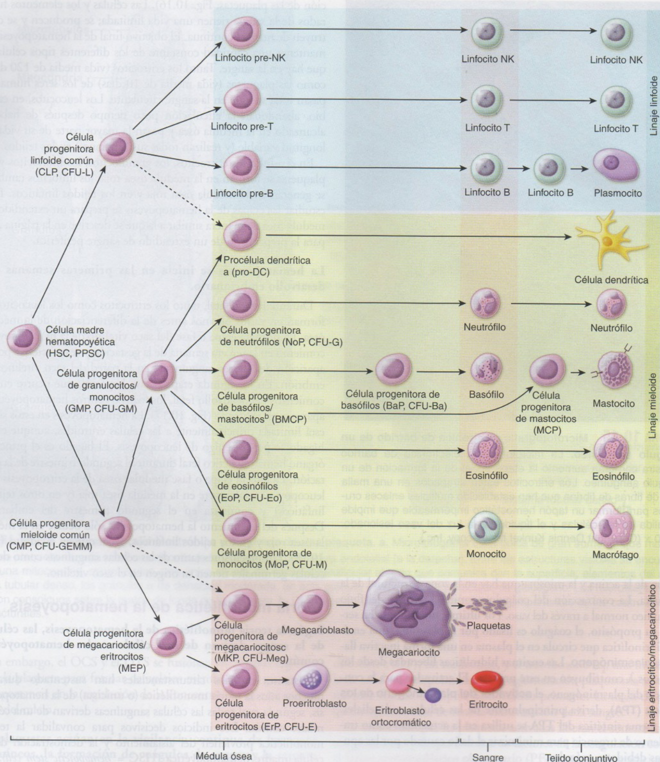


FIGURA 10.16 • Hematopoyesis. Este gráfico tiene su fundamento en los conceptos más recientes con respecto a la hematopoyesis. Muestra el desarrollo de las células de la sangre desde las células madre hematopoyéticas de la médula ósea hasta las células maduras y su distribución en el compartimiento del tejido sanguíneo y el compartimiento del tejido conjuntivo. En todos los linajes durante la diferenciación ocurre una proliferación extensa. Las citocinas (incluidos los factores de crecimiento hematopoyéticos) pueden actuar (y sin duda lo hacen) en forma individual o conjunta en cualquier etapa del proceso, desde la primera célula madre hasta la célula sanguínea o conjuntiva madura.

[a]Las células prodendríticas pueden diferenciarse a partir de la célula progenitora linfoide común.

[b]Si está predestinada a entrar en el linaje de mastocitos, la célula progenitora de basófilos/mastocitos migra hacia el bazo en donde se diferencia en una célula progenitora de mastocitos. Luego se sufrir diferenciación adicional en el bazo la célula migra hacia el intestino para convertirse en una célula precursora de mastocito.

[c]Una célula progenitora de megacariocitos también puede diferenciarse directamente a partir de una célula progenitora mieloide común.

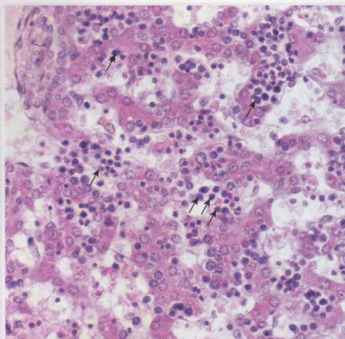


FIGURA 10.17 • Etapa hepática de la hematopoyesis. Microfotografía de un corte de hígado fetal teñido con H-E que muestra una hematopoyesis activa. Los pequeños corpúsculos redondeados (*flechas*) en su mayoría son núcleos de células de la serie eritroide (precursores de eritrocitos). Aunque es difícil de discernir, estas células están ubicadas entre los hepatocitos en desarrollo y la pared de los sinusoides vasculares. 350 ×.

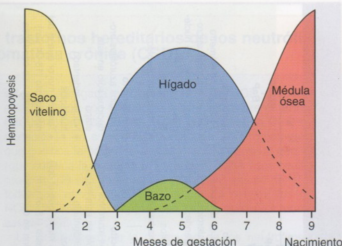


FIGURA 10.18 • Dinámica de la hematopoyesis en la vida embrionaria y fetal. Durante la vida embrionaria y fetal los eritrocitos se forman en varios órganos. En esencia, los órganos principales que intervienen de manera secuencial en la hematopoyesis son tres: el saco vitelino en las etapas iniciales del desarrollo del embrión, el hígado en el segundo trimestre de la gestación y la médula ósea durante el tercer trimestre. El bazo participa en grado muy limitado durante el segundo trimestre del embarazo. Para el momento del nacimiento, la mayor parte de la hematopoyesis ocurre en la médula ósea roja, como en el adulto.

condiciones patológicas (p. ej., lesión isquémica, insuficiencia de un órgano). Las HSC humanas expresan proteínas marcadoras moleculares superficiales específicas como CD34 y CD90 y al mismo tiempo no expresan los marcadores específicos de linaje (Lin^-) que se encuentran en los linfocitos, los granulocitos, los monocitos, los megacariocitos ni las células eritroides. En la actualidad se cree que las HSC humanas pueden identificarse por la presencia o la ausencia de marcadores de la superficie celular y en este caso se describen como **Lin^-, $CD34^+$, $CD90^+$** y **$CD38^-$**. Estas células no pueden identificarse en los preparados de rutina; sin embargo, su identificación es posible si se usan métodos inmunohistoquímicos.

Una célula madre hematopoyética (HSC) en la médula ósea da origen a múltiples colonias de células madre progenitoras.

En la médula ósea las descendientes de la HSC se diferencian en dos colonias principales de células progenitoras multipotenciales: las células progenitoras mieloides comunes (CMP) y las células progenitoras linfoides comunes (CLP).

Al final, las **células progenitoras mieloides comunes (CMP)**, que antes se llamaban *unidades formadoras de colonias de granulocitos, eritrocitos, monocitos y megacariocitos* (CFU-GEMM = *colony-forming units-granulocyte, erythrocyte, monocyte, megakaryocyte*), se diferencian **progenitores específicos restringidos en cuanto a linaje** (Cuadro 10.3), los cuales comprenden las células siguientes:

- **Células progenitoras de megacariocitos/eritrocitos (MEP).** Estas células madre bipotenciales dan origen a **células progenitoras monopotenciales predestinadas a convertirse en megacariocitos (MKP** o **CFU-Meg)** y a otras **células progenitoras monopotenciales predestinadas a convertirse en eritrocitos (ErP** o **CFU-E)** que producen el linaje eritrocítico.
- **Células progenitoras de granulocitos/monocitos (GMP** o **CFU-GM).** El desarrollo de las células GMP (CFU-GM) requiere una expresión alta del **factor de transcripción PU.1.** Entonces estas células dan origen a los **progenitores de neutrófilos (NoP** *o* **CFU-G)** que se diferencian en el linaje de los neutrófilos, a los **progenitores de eosinófilos (EoP** *o* **CFU-Eo)**, células que dan origen a los eosinófilos, a los **progenitores de basófilos/mastocitos (BMCP)** que dan origen a los **progenitores de basófilos (BaP** *o* **CFU-Ba)** en la médula ósea o a MCP en la mucosa gastrointestinal y, por último, a **progenitores de monocitos (MoP** *o* **CFU-M)** que se desarrollan hacia el linaje monocítico. Además de los progenitores de linaje específicos, las células GMP pueden dar origen a **células dendríticas (DC),** que son células presentadores profesionales de antígenos. Las células dendríticas se comentan en el Capítulo 14, Sistema linfático.

Las **células progenitoras linfoides comunes (CLP)** son capaces de diferenciarse en linfocitos T, linfocitos B y linfocitos NK (citotóxicos naturales). Estas células CLP multipotenciales antes se llamaban *unidades formadoras de colonias linfoides* (CFU-L). Se cree que los linfocitos NK son el prototipo de los linfocitos T; ambos poseen una capacidad semejante para destruir otras células. Los linfocitos se comentan en el Capítulo 14, Sistema linfático. Las células dendríticas también pueden derivar de las células CLP.

Tal vez la manera más sencilla de comenzar el estudio histológico de la hematopoyesis sea refiriéndose a las ilustraciones que aparecen en la Figura 10.16 y la Figura 10.19. En esta última figura se muestran las etapas de la hematopoyesis en las cuales, con el microscopio óptico, se pueden identificar tipos celulares característicos en un corte histológico o un extendido de médula ósea. La hematopoyesis se inicia de un modo al parecer aleatorio cuando las HSC indi-

CUADRO 10.3 Reseña de las características durante la maduración de la célula progenitora mieloide común (CMP)

Célula progenitora mieloide común (CMP) → MEP (ErP, MKP); GMP (NoP, MoP, EoP, BMCP – BaP)

ErP (1 sem)

Proeritroblasto
- 12-15 µm de diámetro
- Basófilo pálido
- Núcleo redondeado grande con 1 o 2 nucléolos

Eritroblasto basófilo
- Más pequeño
- Citoplasma muy basófilo
- Núcleo más pequeño y más heterocromático

Eritroblasto policromatófilo
- Última célula que sufre mitosis
- Aumenta la producción de hemoglobina
- Citoplasma adquiere color gris o lila pálido
- Más pequeño que el eritroblasto basófilo

Eritroblasto ortocromático (normoblasto)
- Núcleo pequeño e hipercromático
- Se torna acidófilo pero retiene ligera basofilia

Eritrocito policromatófilo (reticulocito)
- Ha expulsado el núcleo
- Citoplasma acidófilo con trazas del gris anterior

Eritrocito
- Acidófilo
- Disco bicóncavo
- 7-8 µm de diámetro

Vida media:
en la sangre, 1-120 días

MKP (5 días)

Megacarioblasto
- Última célula que sufre mitosis
- Citoplasma basófilo pálido
- 15-25 µm de diámetro
- Núcleo redondeado con invaginaciones y múltiples nucléolos; puede ser binucleado

Promegacariocito
- 45 µm de diámetro
- Citoplasma más abundante
- Núcleo agrandado

Megacariocito
- 50-70 µm de diámetro
- Aumenta de tamaño por endomitosis
- Poliploide (8-64n)

Vida media:
en la médula, desconocida

Plaquetas (se producen constantemente en la médula)

Vida media:
en la sangre, 7-10 días

NoP (1 sem)

Mieloblasto
- 14-20 µm de diámetro
- Núcleo esferoidal eucromático grande; 3-5 nucléolos
- Sin gránulos
- Citoplasma basófilo

Promielocito
- Gránulos azurófilos producidos sólo en esta etapa
- Núcleo indentado
- Nucléolos
- Tamaño mayor que el del mieloblasto (18-24 µm)
- Cromatina se condensa

Mielocito neutrófilo
- Última célula que sufre mitosis
- Núcleo elíptico
- Aparecen los gránulos específicos y ↑ su cantidad

↑ M-1 sem

Metamielocito neutrófilo
- Núcleo cada vez más indentado y heterocromático

Célula en cayado
- Núcleo alargado que adquiere forma de U

Neutrófilo
- Núcleo: 3-5 segmentos o lóbulos
- Células maduras se almacenan en la médula antes de su liberación

Vida media:
en la sangre, 8-12 horas en el TC, 1-2 días

MoP (55 h)

Monoblasto
- Difícil de identificar

Promonocito
- Última célula que sufre mitosis
- 10-15 µm de diámetro
- Núcleo grande con leve indentación
- 1 o 2 nucléolos
- Citoplasma basófilo
- Sin gránulos maduros

Monocito
- Núcleo grande arriñonado
- 2-3 nucléolos
- Gránulos azurófilos que corresponden a lisosomas
- Citoplasma basófilo pálido

Vida media:
en la sangre, 16 horas

Macrófago
- Puede dividirse en el TC
- A veces se ven gránulos; son lisosomas

Vida media:
en el TC, desconocida

EoP (1 sem)

Mieloblasto
- 14-20 µm de diámetro
- Núcleo esferoidal eucromático grande; 3-5 nucléolos
- Sin gránulos
- Citoplasma basófilo

Promielocito
- Gránulos azurófilos producidos sólo en esta etapa
- Núcleo indentado
- Nucléolos
- Tamaño mayor que el del mieloblasto (18-24 µm)
- Cromatina se condensa

Mielocito eosinófilo
- Última célula que sufre mitosis
- Núcleo indentado
- Aparecen gránulos específicos refringentes y ↑ su cantidad

↑ M-1 sem

Metamielocito eosinófilo

Eosinófilo
- Núcleo bilobulado
- Células maduras se almacenan en la médula antes de su liberación

Vida media:
en la sangre, 8-12 horas
en el TC, desconocida

BMCP – BaP (1 sem)

Mieloblasto
- 14-20 µm de diámetro
- Núcleo esferoidal eucromático grande; 3-5 nucléolos
- Sin gránulos
- Citoplasma basófilo

Promielocito
- Gránulos azurófilos producidos sólo en esta etapa
- Núcleo indentado
- Nucléolos
- Tamaño mayor que el del mieloblasto (18-24 µm)
- Cromatina se condensa

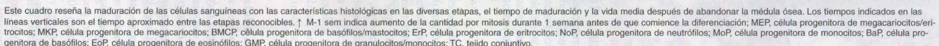
Mielocito basófilo
- Última célula que sufre mitosis
- Núcleo elíptico
- Aparecen los gránulos específicos y ↑ su cantidad

↑ M-1 sem

Metamielocito basófilo

Basófilo
- Núcleo ocultado por los gránulos
- Células maduras se almacenan en la médula antes de su liberación

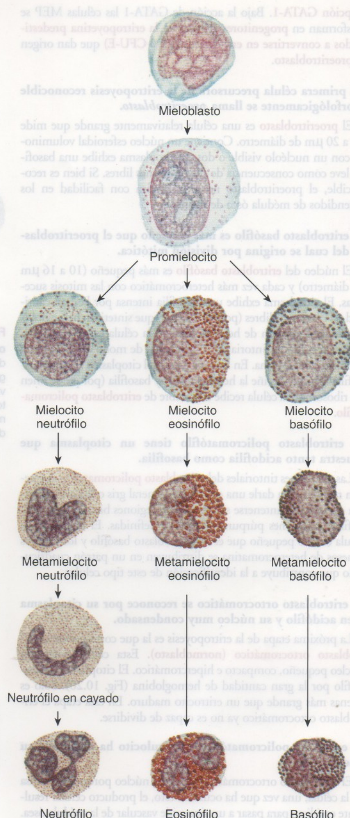
Vida media:
en la sangre, 8 horas
en el TC, desconocida



Este cuadro reseña la maduración de las células sanguíneas con las características histológicas en las diversas etapas, el tiempo de maduración y la vida media después de abandonar la médula ósea. Los tiempos indicados en las líneas verticales son el tiempo aproximado entre las etapas reconocibles. ↑ M-1 sem indica aumento de la cantidad por mitosis durante 1 semana antes de que comience la diferenciación; MEP, célula progenitora de megacariocitos/eritrocitos; MKP, célula progenitora de megacariocitos; BMCP, célula progenitora de basófilos/mastocitos; ErP, célula progenitora de eritrocitos; NoP, célula progenitora de neutrófilos; MoP, célula progenitora de monocitos; BaP, célula progenitora de basófilos; EoP, célula progenitora de eosinófilos; GMP, célula progenitora de granulocitos/monocitos; TC, tejido conjuntivo.

FIGURA 10.19 • Etapas de la eritropoyesis y la granulopoyesis con tinción de tipo Romanovsky. Aquí se ilustran las células de la médula ósea humana normal como aparecerían en un extendido típico.





viduales comienzan a diferenciarse en una de las células progenitoras restringidas en cuanto a linaje. Las células progenitoras tienen receptores superficiales para citocinas y factores de crecimiento específicos, incluidos los factores estimulantes de colonias (CSF), que ejercen una influencia directriz sobre su proliferación y su maduración hacia un linaje específico.

Eritropoyesis (formación de los eritrocitos)

Los eritrocitos se desarrollan a partir de células CMP que, bajo la influencia de eritropoyetina, IL-3 e IL-4, se diferencian en células MEP. Para la diferenciación terminal de las células MEP en el linaje eritroide definitivo es necesaria la expresión del **factor de trans-**

cripción GATA-1. Bajo la acción de GATA-1 las células MEP se trasforman en progenitores sensibles a la eritropoyetina predestinados a convertirse en eritrocitos (ErP *o* CFU-E) que dan origen al proeritroblasto.

La primera célula precursora de la eritropoyesis reconocible morfológicamente se llama *proeritroblasto.*

El proeritroblasto es una célula relativamente grande que mide 12 a 20 μm de diámetro. Contiene un núcleo esferoidal voluminoso con un nucléolo visible o dos. El citoplasma exhibe una basofilia leve como consecuencia de sus ribosomas libres. Si bien es reconocible, el proeritroblasto no se identifica con facilidad en los extendidos de médula ósea de rutina.

El eritroblasto basófilo es más pequeño que el proeritroblasto del cual se origina por división mitótica.

El núcleo del eritroblasto basófilo es más pequeño (10 a 16 μm de diámetro) y cada vez más heterocromático con las mitosis sucesivas. El citoplasma exhibe una basofilia intensa por la gran cantidad de ribosomas libres (polirribosomas) que sintetizan hemoglobina. La acumulación de hemoglobina en la célula cambia gradualmente la reacción tintorial del citoplasma, de modo que comienza a teñirse con la eosina. En la etapa en que el citoplasma muestra acidofilia (porque se tiñe la hemoglobina) y basofilia (porque se tiñen los ribosomas) la célula recibe el nombre de eritroblasto policromatófilo.

El eritroblasto policromatófilo tiene un citoplasma que muestra tanto acidofilia como basofilia.

Las reacciones tintoriales del eritroblasto policromatófilo se pueden mezclar para darle una coloración general gris o lila al citoplasma o pueden mantenerse separadas con regiones bien rosadas (acidófilas) y regiones púrpuras (basófilas) definidas. El núcleo de la célula es más pequeño que el del eritroblasto basófilo y los grumos gruesos de heterocromatina se distribuyen en un patrón cuadriculado que contribuye a la identificación de este tipo celular.

El eritroblasto ortocromático se reconoce por su citoplasma bien acidófilo y su núcleo muy condensado.

La próxima etapa de la eritropoyesis es la que corresponde al eritroblasto ortocromático (normoblasto). Esta célula posee un núcleo pequeño, compacto e hipercromático. El citoplasma es eosinófilo por la gran cantidad de hemoglobina (Fig. 10.20). Sólo es apenas más grande que un eritrocito maduro. En esta etapa el eritroblasto ortocromático ya no es capaz de dividirse.

El eritrocito policromatófilo o reticulocito ha expulsado su núcleo.

El eritroblasto ortocromático pierde su núcleo porque se expulsa de la célula; una vez que ha ocurrido esto, el producto celular resultante está listo para pasar a un sinusoide vascular de la médula ósea. El citoplasma retiene algunos polirribosomas capaces de seguir sintetizando hemoglobina. Estos polirribosomas imparten un grado leve de basofilia al citoplasma que por otra parte es eosinófilo y de ahí el nombre de eritrocitos policromatófilos que reciben estos hematíes nuevos (Fig. 10.21). Los polirribosomas de estos eritrocitos nuevos también pueden demostrarse mediante el uso de técnicas de coloración especiales, con las que aparecen agrupados formando estructuras reticulares. En consecuencia, los eritrocitos policromatófilos también se llaman reticulocitos, una denominación

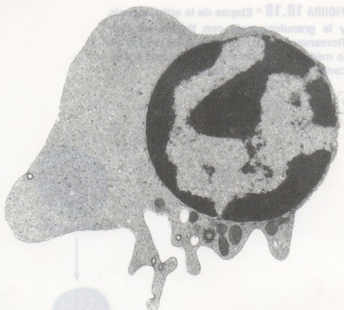


FIGURA 10.20 • Microfotografía electrónica de un eritroblasto ortocromático (normoblasto). Aquí aparece la célula poco antes de que se produzca la expulsión nuclear. El citoplasma contiene un grupo de mitocondrias visibles justo debajo del núcleo y algunas vesículas pequeñas. La densidad citoplasmática relativa es producto del contenido de hemoglobina. Las finas partículas densas diseminadas por todo el citoplasma son ribosomas. 10.000 × (gentileza de la Dra. Dorothea Zucker-Franklin).



FIGURA 10.21 • Microfotografía electrónica de un reticulocito (eritrocito policromatófilo). Ya no hay núcleo y el citoplasma exhibe las características prolongaciones franjeadas que aparecen inmediatamente después de la expulsión nuclear. Todavía se ven mitocondrias, endosomas tempranos y tardíos y ribosomas. 16.500 × (gentileza de la Dra. Dorothea Zucker-Franklin).

mucho más difundida. **En la sangre normal los reticulocitos constituyen del 1 al 2% del total de los hematíes. No obstante, si aumenta la cantidad de eritrocitos que pasan a la sangre desde la médula ósea (como sucede cuando el organismo trata de compensar una hemorragia por estimulación de la eritropoyesis), también aumenta la cantidad de reticulocitos.**

Cinética de la eritropoyesis

Las mitosis ocurren en los proeritroblastos, los eritroblastos basófilos y los eritroblastos policromatófilos.

En cada una de estas etapas del desarrollo el eritroblasto se divide varias veces. Para que la progenie de un eritroblasto recién formado llegue a la circulación hace falta alrededor de una semana. Casi todos los eritrocitos se liberan en la circulación ni bien se han formado; la médula ósea no es un sitio de almacenamiento eritrocítico. La formación y la liberación de los eritrocitos son reguladas por la eritropoyetina, una hormona glucoproteica de 34 kDa sintetizada y secretada por el riñón en respuesta a una disminución de la concentración de oxígeno en la sangre. La eritropoyetina actúa sobre los receptores específicos expresados en la superficie de los ErP.

En los seres humanos los eritrocitos tienen una vida media de alrededor de 120 días.

Cuando los eritrocitos alcanzan los cuatro meses de vida se vuelven viejos. El sistema macrofágico del bazo, la médula ósea y el hígado fagocita y degrada los eritrocitos viejos. El grupo hemo y las globinas se disocian y estas últimas se hidrolizan a aminoácidos que reingresan en el fondo común metabólico para ser reutilizados. El hierro del grupo hemo se libera, ingresa en el fondo común de depósito de hierro en el bazo en la forma de hemosiderina o ferritina y se almacena para volver a ser utilizado en la síntesis de hemoglobina. El resto del grupo hemo de la molécula de hemoglobina se degrada parcialmente a bilirrubina, que se une a albúmina, se libera a la circulación y se transporta hacia el hígado, en donde se conjuga para ser excretada a través de la vesícula biliar como el glucurónido de bilirrubina de la bilis.

Trombopoyesis (formación de las plaquetas)

Cada día la médula ósea de un adulto sano produce 1×10^{11} plaquetas, una cantidad que puede incrementarse 10 veces en los momentos de aumento de la demanda. La trombopoyesis a partir de progenitores de la médula ósea es un proceso complejo de divisiones y diferenciación celulares que necesita el apoyo de interleucinas, factores estimulantes de colonias y hormonas.

Los trombocitos (plaquetas) derivan de una célula progenitora de megacariocitos/eritrocitos bipotencial (MEP) que se diferencia en la célula progenitora predestinada a convertirse en megacariocito (MKP) y por último en el megacariocito.

Las plaquetas se forman en la médula ósea a partir de las mismas células progenitoras mieloides comunes (CMP) que las series eritroide y mieloide. Bajo la influencia del factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) y la IL-3, la célula madre CMP se diferencia en una célula progenitora de megacariocitos/eritrocitos (MEP) bipotencial. El desarrollo adicional avanza hacia una célula progenitora predestinada a convertirse en megacariocito (MKP) (o CFU-Meg), que continúa su desarrollo hacia megacarioblasto. El megacarioblasto que surge de esta MKP es una célula grande (de más o menos 30 µm de diámetro) con un núcleo no lobulado. En esta etapa no hay indicios de formación plaquetaria. El megacarioblasto sufre endomitosis sucesivas; es decir que los cromosomas se duplican pero no ocurre cariocinesis ni citocinesis. Con la estimulación hormonal de la trombopoyetina, una hormona glucoproteica de 30 kDa producida por el hígado y los riñones, la ploidía aumenta de $8n$ a $64n$ antes de que cese la replicación cromosómica. La célula se convierte entonces en un megacariocito formador de plaquetas, una célula de 50 a 70 µm de diámetro con un núcleo multilobulado complejo y gránulos azurófilos dispersos. Tanto el núcleo como la célula aumentan de tamaño en proporción a la ploidía celular. Con el MET, en estas células también se ven centríolos múltiples y varios aparatos de Golgi.

Cuando se examina la médula ósea en un extendido, una gran parte del citoplasma periférico del megacariocito se ve lleno de campos de plaquetas. Si se usa el MET, el citoplasma periférico del megacariocito parece dividido en pequeños compartimientos por invaginaciones de la membrana plasmática. Como ya se mencionó, estas invaginaciones forman los canales de demarcación plaquetaria (véase la Fig. 10.13). **La trombocitopenia (disminución de la cantidad de plaquetas en la sangre) es un trastorno clínico importante en el manejo de los pacientes con enfermedades del sistema inmunitario y cáncer (p. ej., leucemia). Aumenta el riesgo de sufrir hemorragias y en los pacientes con cáncer a menudo limita la dosis de los agentes quimioterápicos.**

Granulopoyesis (formación de los granulocitos)

Los granulocitos se originan a partir de la célula madre progenitora mieloide común (CMP), que se diferencia en progenitores de granulocitos/monocitos (GMP) bajo la acción de citocinas como el GM-CSF, el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y la IL-3. El GM-CSF es una citocina secretada por las células endoteliales, los linfocitos T, los macrófagos, los mastocitos y los fibroblastos, que estimula las células GMP para que produzcan granulocitos (neutrófilos, eosinófilos y basófilos) y monocitos. En el proceso de maduración el progenitor neutrófilo (NoP) atraviesa seis etapas identificables por la morfología: mieloblasto, promielocito, mielocito, metamielocito, célula en cayado y neutrófilo maduro. Los eosinófilos y los basófilos sufren una maduración con etapas morfológicas semejantes a las de los neutrófilos. Cuando las células GMP son inducidas por GM-CSF, IL-3 e IL-5, se diferencian en progenitores eosinófilos (EoP) y al final maduran hasta convertirse en eosinófilos. La falta de IL-5 determina que las células GMP se diferencien en progenitores basófilos (BaP), los cuales producen basófilos. Los precursores eosinófilos o basófilos no pueden diferenciarse morfológicamente de los precursores neutrófilos con el microscopio óptico hasta que las células alcanzan la etapa de mielocito, cuando aparecen los gránulos específicos.

Los mieloblastos son las primeras células reconocibles que inician el proceso de la granulopoyesis.

El mieloblasto es la primera célula precursora del neutrófilo que es reconocible con el microscopio óptico y las técnicas de coloración habituales en la médula ósea. Posee un núcleo esferoidal eucromático grande con 3 a 5 nucléolos. Mide 14 a 20 µm de diámetro y posee un relación nucleocitoplasmática alta (es decir que el núcleo ocupa una gran parte del volumen celular). La pequeña cantidad de citoplasma agranular es intensamente basófila. Con frecuencia se ve

una región yuxtanuclear poco teñida que corresponde al aparato de Golgi. El mieloblasto se convierte en promielocito.

Los promielocitos son las únicas células que producen gránulos azurófilos.

El promielocito posee un núcleo esferoidal grande y gránulos azurófilos (primarios) en su citoplasma. Estos gránulos se generan sólo en los promielocitos; las células en las etapas ulteriores de la granulopoyesis no producen gránulos azurófilos. Por esta razón, la cantidad de gránulos azurófilos se reduce con cada división del promielocito y su progenie. Los promielocitos no tienen subtipos. El reconocimiento de los linajes neutrófilo, eosinófilo y basófilo sólo es posible en la próxima etapa, la de mielocito, cuando comienzan a formarse los gránulos específicos (secundarios) y terciarios.

Los mielocitos son los primeros en poseer gránulos específicos.

Los mielocitos comienzan con un núcleo más o menos esferoidal que cada vez se torna más hipercromático y adquiere una indentación o escotadura bien definida durante las divisiones ulteriores. Los gránulos específicos empiezan a surgir de la superficie convexa del aparato de Golgi, mientras que los gránulos azurófilos están en el lado cóncavo. El significado de esta separación no se conoce. Los mielocitos continúan dividiéndose y dan origen a los metamielocitos.

El metamielocito es la etapa en la cual se pueden identificar bien los linajes de neutrófilos, eosinófilos y basófilos por la presencia de muchos gránulos específicos.

En el citoplasma de cada metamielocito hay unos pocos centenares de gránulos y los gránulos específicos de cada linaje superan en cantidad a los gránulos azurófilos. En los neutrófilos esta proporción entre los gránulos específicos e inespecíficos (azurófilos) es más o menos 2 a 1. El núcleo se torna más heterocromático y la escotadura se hace más profunda hasta alcanzar una forma nuclear arriñonada. En teoría, a la etapa de metamielocito de la granulopoyesis le siguen la etapa de banda o cayado y luego la etapa de granulocito segmentado. Si bien estas etapas son obvias en la serie neutrófila (véase más adelante), es infrecuente encontrarlas, si acaso se las localiza, en las series eosinófila y basófila, en las cuales la próxima etapa del desarrollo que se reconoce con facilidad es la de eosinófilo maduro y basófilo maduro, respectivamente.

En la serie neutrófila la célula en banda (célula en cayado) es anterior al desarrollo de los primeros lóbulos nucleares discernibles.

El núcleo de la célula en banda (célula en cayado) es alargado, curvo y de un ancho casi uniforme, lo cual le da el aspecto de una herradura. Más tarde aparecen constricciones en el núcleo de estas células en banda y se tornan más prominentes hasta que se pueden reconocer dos a cuatro lóbulos nucleares; la célula se considera entonces un neutrófilo maduro, también denominado leucocito polimorfonuclear neutrófilo o neutrófilo segmentado. Aunque casi siempre es bajo (0 a 3%), el porcentaje de células en banda en la circulación puede aumentar en las inflamaciones y las infecciones agudas o crónicas.

Cinética de la granulopoyesis

La granulopoyesis en la médula ósea tarda unas dos semanas.

La fase mitótica (proliferativa) en la granulopoyesis dura alrededor de una semana y cesa en la etapa de mielocito avanzado. La fase posmitótica, caracterizada por la diferenciación celular (de metamielocito a granulocito maduro) también dura una semana más o menos. El tiempo que tarda la mitad de los neutrófilos segmentados circulantes en abandonar la sangre periférica es de unas 6 a 8 horas. Los neutrófilos salen aleatoriamente de la sangre; es decir que un neutrófilo dado puede circular durante pocos minutos o hasta 16 horas antes de introducirse en el tejido conjuntivo perivascular (la vida media calculada de los neutrófilos circulantes humanos es de sólo 8 a 12 horas).

Los neutrófilos viven 1 a 2 días en el tejido conjuntivo después de lo cual se destruyen por apoptosis y luego son fagocitados por macrófagos. Además, una gran cantidad de neutrófilos se pierde por migración hacia la luz del tubo digestivo desde donde se eliminan junto con las heces.

La médula ósea mantiene una reserva grande de neutrófilos totalmente funcionales listos para reemplazar o suplementar a los neutrófilos circulantes en los momentos de aumento de la demanda.

En condiciones normales la médula ósea produce más de 10^{11} neutrófilos por día. Como consecuencia del modo en que se liberan los neutrófilos desde la médula ósea, ésta suele contener una cantidad de 5 a 30 veces mayor de neutrófilos maduros y semimaduros que la que hay en la circulación. Este **fondo común de reserva de la médula ósea** libera neutrófilos hacia la circulación en forma constante y es surtido por células en proceso de maduración. Los neutrófilos de reserva pueden ser liberados repentinamente en respuesta a una inflamación, una infección o al ejercicio intenso.

En el compartimiento vascular también hay un reservorio de neutrófilos. Esta reserva consiste en un **fondo común libre circulante** y un **fondo común de neutrófilos marginados**, este último contenido en los vasos sanguíneos de pequeño calibre. Los neutrófilos se adhieren al endotelio de un modo similar a como lo hacen antes de abandonar la vasculatura en los sitios de lesión o infección (véase la p. 275). Los neutrófilos marginados normales, sin embargo, están adheridos de manera laxa al endotelio a través de la acción de selectinas y pueden ser reclutados con mucha rapidez. Están en equilibrio dinámico con el fondo común circulante, el cual es de un tamaño más o menos igual al del fondo común de neutrófilos marginados.

El tamaño del fondo común de reserva en la médula ósea y en el compartimiento vascular depende del ritmo de granulopoyesis, la longevidad de los neutrófilos y la velocidad de migración hacia el torrente sanguíneo y el tejido conjuntivo. El proceso hematopoyético completo se reseña en el Cuadro 10.3.

Los factores de transcripción controlan el destino de las células hematopoyéticas, mientras que las citocinas y los mediadores locales regulan todas las etapas de la hematopoyesis.

Las interacciones estrechas entre las HSC y su microambiente medular óseo permiten la redefinición de la identidad y de las vías de diferenciación de estas células madre multipotenciales. Las moléculas de señalización provenientes de diversas células de la médula ósea inician mecanismos intracelulares que al final actúan sobre un grupo seleccionado de proteínas estimuladoras e inhibidoras conocidas como factores de transcripción. Estos factores se unen en forma específica a regiones promotoras o amplificadoras del DNA

de la célula afectada. Mediante el control de la transcripción de los genes específicos corriente abajo, estos factores de transcripción desencadenan una cascada de cambios genéticos que en última instancia determina el curso de las células durante la diferenciación. Además de lograr la identificación de los diversos factores de transcripción intracelulares, estudios recientes han conseguido identificar y comenzar a caracterizar gran cantidad de **moléculas de señalización** que actúan en la médula ósea. Entre ellas se encuentran glucoproteínas que actúan como hormonas circulantes y como mediadores locales para regular el progreso de la hematopoyesis y el ritmo de la diferenciación de otros tipos celulares (Cuadro 10.4). Hormonas específicas como la **eritropoyetina** o la **trombopoyetina**, que se comentaron antes, regulan el desarrollo de los eritrocitos y la formación de los trombocitos, respectivamente. Otras sustancias, denominadas en forma colectiva **factores estimulantes de colonias (CSF)**, se subclasifican de acuerdo a las células o los grupos de células específicas que afectan. Los factores aislados, caracterizados recientemente de un modo más completo, que estimulan la formación de granulocitos y macrófagos son varios: **GM-CSF**, **G-CSF** y **M-CSF (factor estimulante de colonias de macrófagos)**. Las **interleucinas**, producidas por los linfocitos, actúan sobre otros leucocitos y sus progenitores. La **IL-3** es una citocina que parece que afecta a la mayoría de las células progenitoras e incluso a células con diferenciación terminal. Cualquier citocina particular puede actuar en una etapa o más de la hematopoyesis y puede afectar la división celular, la diferenciación o la función de las células. Estos factores son sintetizados por muchos tipos celulares diferentes, entre los que se encuentran las células renales (eritropoyetina), los hepatocitos (trombopoyetina), los linfocitos T (IL-3), las células endoteliales (IL-6), las células adventicias de la médula ósea (IL-7) y los macrófagos (los CSF que afectan el desarrollo de los granulocitos y los macrófagos).

CUADRO 10.4 Citocinas hematopoyéticas, sus fuentes y sus células diana

Citocina[a]	Símbolo	Fuente	Diana
Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos	GM-CSF	Linfocitos T, células endoteliales, fibroblastos	CMP, ErP, GMP, EoP, BaP, MKP, todos los granulocitos, eritrocitos
Factor estimulante de colonias de granulocitos	G-CSF	Células endoteliales, monocitos	ErP, GMP, EoP, BaP, MKP
Factor estimulante de colonias de monocitos	M-CSF	Monocitos, macrófagos, células endoteliales y adventicias	GMP, MoP, monocitos, macrófagos, osteoclastos
Eritropoyetina	EPO	Riñón, hígado	CMP, MEP, ErP
Trombopoyetina	TPO	Médula ósea	MKP, megacariocitos
Interferón γ	IFN-γ	Linfocitos T CD4+, linfocitos NK	Linfocitos B, linfocitos T, linfocitos NK, neutrófilos, monocitos
Interleucina 1	IL-1	Neutrófilos, monocitos, macrófagos, células endoteliales	Linfocitos T CD4+, linfocitos B
Interleucina 2	IL-2	Linfocitos T CD4+	Linfocitos T, linfocitos B, linfocitos NK
Interleucina 3	IL-3	Linfocitos T CD4+	CMP, ErP, GMP, EoP, BaP, MKP, todos los granulocitos, células eritroides
Interleucina 4	IL-4	Linfocitos T CD4+, mastocitos	Linfocitos B, linfocitos T, mastocitos
Interleucina 5	IL-5	Linfocitos T CD4+	EoP, eosinófilos, linfocitos B
Interleucina 6	IL-6	Células endoteliales, neutrófilos, macrófagos, linfocitos T	CMP, ErP, GMP, linfocitos B, linfocitos T, macrófagos, hepatocitos
Interleucina 7	IL-7	Células adventicias de la médula ósea	Linfocitos pre-B y pre-T iniciales
Interleucina 8	IL-8	Macrófagos, células endoteliales	Linfocitos T, neutrófilos
Interleucina 9	IL-9	Linfocitos T CD4+	Linfocitos T CD4+, CMP, ErP
Interleucina 10	IL-10	Macrófagos, linfocitos T	Linfocitos T, linfocitos B, linfocitos NK
Interleucina 11	IL-11	Macrófagos	CMP, ErP, GMP, linfocitos T, linfocitos B, macrófagos, megacariocitos

[a]Las citocinas hematopoyéticas incluyen factores estimulantes de colonias (CSF), interleucinas y factores inhibidores. Casi todas son glucoproteínas con una cadena polipeptídica básica de alrededor de 20 kDa. Prácticamente todas actúan sobre células madre progenitoras, células progenitoras restringidas en cuanto a linaje, células predestinadas, células en proceso de maduración y células maduras. En consecuencia, las dianas que se mencionan en este cuadro son más bien líneas celulares que células individuales.

El aislamiento, la caracterización, la elaboración y la investigación clínica de las **citocinas** (proteínas y péptidos que son compuestos de señalización) para el tratamiento de enfermedades humanas es una actividad a la que destina importantes recursos la floreciente industria biotecnológica. Ya se usan en la práctica clínica varias citocinas hematopoyéticas y linfopoyéticas elaboradas mediante tecnología de DNA recombinante (p. ej., **eritropoyetina recombinante, G-CSF, GM-CSF** e **IL-3**). Otras más están en activo proceso de investigación. El GM-CSF (sargramostim [Leukine™]) se utiliza en la clínica para estimular la producción de leucocitos después de la quimioterapia y para acelerar la recuperación leucocítica luego del trasplante de médula ósea.

Monocitopoyesis (formación de los monocitos)

La célula madre CMP multipotencial también da origen a las células que siguen la línea de desarrollo de monocitos-macrófagos.

Los **monocitos** se producen en la médula ósea a partir de una célula madre GMP que puede madurar para convertirse en monocitos o en algún otro de los tres linajes celulares granulocíticos. Además, la célula GMP da origen a las células dendríticas. La proliferación y la diferenciación de la célula CMP en una célula GMP predestinada son controladas por la IL-3. El desarrollo adicional del linaje de **células progenitoras de monocitos (MoP)** depende de la presencia continua de los factores de transcripción PU.1 y Egr-1 y es estimulado por la IL-3 y el GM-CSF. El GM-CSF también controla la diferenciación adicional para producir las células maduras, las cuales luego se liberan en la circulación. La transformación de las células MoP en monocitos tarda alrededor de 55 horas y los monocitos permanecen en la circulación por sólo unas 16 horas antes de emigrar hacia los tejidos, en donde se diferencian en macrófagos por la acción tanto del GM-CSF como del M-CSF. La duración ulterior de la vida de los macrófagos todavía no se ha dilucidado.

Linfopoyesis (formación de los linfocitos)

El desarrollo y la predestinación de linaje de las células CLP dependen de la expresión de diversos factores de transcripción.

Aunque los linfocitos proliferan continuamente en los órganos linfáticos periféricos, el sitio primario de linfopoyesis en los seres humanos sigue siendo la médula ósea. Los miembros de la **familia Ikaros de factores de transcripción** desempeñan papeles importantes en la diferenciación de las HSC pluripotenciales en **células progenitoras linfoides comunes (CLP)**. La progenie de las células CLP que expresa el **factor de transcripción GATA-3** está destinada a convertirse en **linfocitos T**. Estas células que expresan GATA-3 abandonan la médula ósea en la forma de linfocitos pre-T y se trasladan hacia el timo, en donde completan su diferenciación y su "educación" de células tímicas (véase el Cap. 14, Sistema linfático). Luego vuelven a la circulación en la forma de linfocitos T pequeños de vida larga. Otro factor de transcripción, **Pax5**, activa genes específicos de linfocito B en las células CLP destinadas a convertirse en **linfocitos B**. En los mamíferos estas células se originan en los **órganos bursaequivalentes** como la médula ósea, el tejido linfático asociado con el intestino (GALT) y el bazo. Si bien en el desarrollo de los linajes celulares linfoides se han identificado varios factores de transcripción poco se sabe acerca de los factores que influirían sobre el desarrollo y la predestinación de linaje de los linfocitos NK. Lo más probable es que los progenitores de los linfocitos NK, por la acción de IL-2 e IL-15, se diferencien en linfocitos pre-NK inmaduros y, luego de la adquisición de las funciones efectoras de célula NK (citotoxicidad y capacidad de secretar interferón), se conviertan en linfocitos NK maduros. La médula ósea es el órgano principal de producción de linfocitos NK. No obstante, estudios recientes indican que los ganglios linfáticos o el timo fetal también pueden contener células progenitoras NK. Los linfocitos constituyen hasta el 30% de todas las células nucleadas de la médula ósea. La producción y la diferenciación de los linfocitos se comentan con más detalles en el Capítulo 14, Sistema linfático.

■ MÉDULA ÓSEA

La médula ósea roja se halla enteramente dentro de los huesos, tanto en la cavidad medular de los huesos largos de los jóvenes como en los espacios que hay entre las trabéculas del hueso esponjoso.

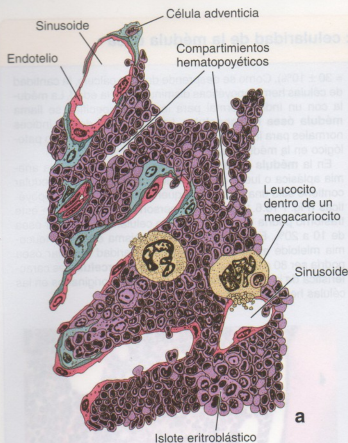
La **médula ósea** está compuesta por vasos sanguíneos (estructuras vasculares especializadas que reciben el nombre de **sinusoides**) y una malla o red esponjosa de células hematopoyéticas (Fig. 10.22). Los sinusoides de la médula ósea establecen una barrera entre el compartimiento hematopoyético y la circulación periférica. En los cortes las células hematopoyéticas parece que forman "cordones" entre los sinusoides o entre ellos y el hueso.

El sinusoide de la médula ósea roja es una unidad vascular singular. Está ubicado en la posición que normalmente ocupa un capilar, es decir que está interpuesto entre arterias y venas. Se cree que deriva de vasos que han irrigado el tejido óseo cortical. Los sinusoides se originan a partir de estos vasos en el límite corticomedular. La pared sinusoidal consiste en un revestimiento endotelial, una lámina basal y una cubierta incompleta de células adventicias. El endotelio es un epitelio simple plano.

La **célula adventicia**, también llamada **célula reticular**, emite prolongaciones laminares hacia el interior de los cordones hematopoyéticos que proveen cierto grado de sostén para las células sanguíneas en desarrollo. Además, las células adventicias producen fibras reticulares. De alguna manera también actúan estimulando la diferenciación de las células de las series hematopoyéticas en los elementos figurados maduros de la sangre por la secreción de varias citocinas (p. ej., CSF, IL-5, IL-7). Cuando la hematopoyesis y el paso de las células maduras hacia los sinusoides son activos, la célula adventicia y la lámina basal son desplazadas por las células sanguíneas maduras al aproximarse al endotelio para introducirse en el sinusoide desde la cavidad medular ósea.

El sistema de sinusoides de la médula ósea es una circulación cerrada; los elementos figurados nuevos tienen que atravesar el endotelio para entrar en la circulación.

Conforme una célula sanguínea ya madura o la prolongación de un megacariocito empuja una célula endotelial, la membrana plasmática abluminal de esta última se comprime contra su membrana plasmática luminal hasta que ambas se fusionan y se forma así un orificio o abertura transitoria. La célula migrante o la prolongación del megacariocito literalmente perforan la célula endotelial. En consecuencia, la migración a través del endotelio de los sinusoides medulares óseos es un fenómeno transcelular y no intercelular. Todo elemento figurado debe deslizarse a través de una abertura



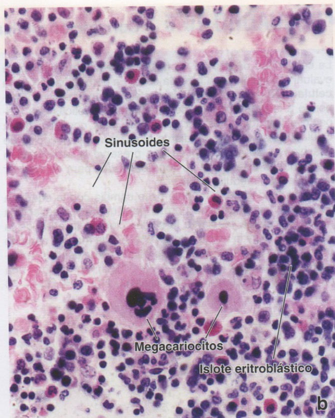


FIGURA 10.22 • **Médula ósea con hematopoyesis activa. a.** Esta representación esquemática de la médula ósea muestra los nidos eritroblásticos que están produciendo eritrocitos, los megacariocitos que están liberando plaquetas en los sinusoides, las células endoteliales contiguas a una lámina basal que es escasa en algunos sitios y falta en donde las células maduras de las progenies entran en los sinusoides y las células adventicias o reticulares que se extienden desde la lámina basal hacia el compartimiento hematopoyético (modificado de Weiss L, ed. Cell and Tissue Biology: A Textbook of Histology. 6th ed. Baltimore: Urban & Schwarzenberg; 1988). **b.** Esta microfotografía de médula ósea teñida con H-E muestra centros hematopoyéticos activos muy cercanos a los sinusoides medulares. 420 ×.

como ésta para alcanzar la luz de un sinusoide. De manera similar, la prolongación de un megacariocito tiene que sobresalir a través de una abertura para que las plaquetas puedan liberarse directamente en la luz sinusoidal. La abertura está limitada por las membranas plasmáticas fusionadas, con lo que se mantiene la integridad de la célula endotelial durante el paso transcelular. Una vez que la célula sanguínea ha completado su paso a través de la abertura o el megacariocito que ha emitido las plaquetas retrae su prolongación, la célula endotelial se "autorrepara" y la abertura desaparece.

En la **médula ósea roja** activa, los cordones de células hematopoyéticas contienen principalmente células sanguíneas en desarrollo y megacariocitos. En los cordones también hay macrófagos, mastocitos y algunos adipocitos. Aunque los cordones de tejido hematopoyético parecen desorganizados, los tipos específicos de elementos figurados se desarrollan en cúmulos o nidos. Todo nido eritropoyético contiene un macrófago y está ubicado cerca de la pared de un sinusoide. Los megacariocitos también están ubicados junto a la pared sinusoidal y emiten sus plaquetas directamente en la luz del sinusoide a través de aberturas en el endotelio. En cambio, los granulocitos se desarrollan en nidos celulares alejados de la pared del sinusoide. Cuando está maduro, el granulocito migra hacia el sinusoide y entra en la circulación.

La médula ósea que no es activamente hematopoyética contiene sobre todo adipocitos, lo cual le da el aspecto de tejido adiposo.

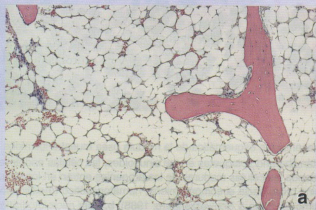
La médula ósea inactiva recibe el nombre de **médula ósea amarilla**. Es la forma principal de médula ósea en la cavidad medular de los huesos del adulto que ya no son hematopoyéticamente activos, como los huesos largos de los miembros, incluidos los de los dedos. En estos huesos la médula ósea roja ha sido completamente reemplazada por tejido adiposo. Incluso en los huesos que tienen médula ósea hematopoyéticamente activa en los seres humanos adultos como las costillas, las vértebras, la pelvis y la cintura escapular, alrededor de la mitad del espacio medular está ocupado por tejido adiposo y la otra mitad contiene el tejido hematopoyético. No obstante, la médula ósea amarilla retiene su potencialidad hematopoyética y, si es necesario, como ocurre después de una hemorragia grave, puede volver a convertirse en médula roja tanto por la extensión del tejido hematopoyético hacia la médula amarilla como por la repoblación de esta última con células madre circulantes.

• RECUADRO 10.6 Correlación clínica: celularidad de la médula ósea

La celularidad es uno de los factores más importantes para evaluar la función de la médula ósea. La determinación de la **celularidad de la médula ósea** es semicuantitativa y corresponde a la proporción de células hematopoyéticas con respecto a los adipocitos. La evaluación más confiable de la celularidad se obtiene mediante el examen microscópico de una biopsia de médula ósea que preserve la organización medular. Los extendidos no son adecuados para determinar la celularidad medular ósea.

La celularidad de la médula ósea cambia con la edad. La celularidad medular ósea normal para una edad específica puede calcularse mediante la sustracción de la edad de la persona a 100 y la adición de ± 10%. Así, la médula ósea de una persona de 30 años contiene 60 a 80% de células hematopoyéticas activas (100 – 30 = 70 ± 10%); en cambio, una persona de 70 años está en la escala de 20 a 40% (100 – 70 = 30 ± 10%). Como se desprende de este cálculo, la cantidad de células hematopoyéticas disminuye con la edad. La médula con un índice normal para la edad específica se llama **médula ósea normocelular**. La desviación de los índices normales para las edades específicas indica un cambio patológico en la médula ósea.

En la **médula ósea hipocelular**, que aparece en la anemia aplásica o luego de la quimioterapia, la biopsia medular contiene sólo una cantidad pequeña de células hematopoyéticas (Fig. F10.6.1a). Así, una persona de 50 años con este trastorno podría tener un índice de celularidad medular ósea de 10 a 20%. En una persona de la misma edad con leucemia mieloide aguda, el índice de celularidad medular ósea podría ser 80 a 90%. La **médula ósea hipercelular** es característica de la médula afectada por tumores originados en las células hematopoyéticas (Fig. F10.6.1b).



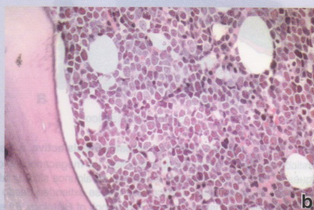
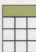


FIGURA **F10.6.1** • **Celularidad de la médula ósea. a.** Éste es un ejemplo de médula ósea hipocelular de una persona con anemia aplásica. La médula ósea está compuesta principalmente por adipocitos y carece de actividad hematopoyética normal. 120 ×. **b.** Esta microfotografía de un corte medular óseo de una persona con leucemia mieloide aguda muestra una médula hipercelular. Obsérvese que todo el campo junto a la trabécula ósea está repleto de mieloblastos muy apretados. En esta imagen sólo aparecen unos pocos adipocitos (Rubin E, Gorstein F, Schwarting R, Strayer DS. Rubin's Pathology. 4th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2004, Figs. 20-12 y 20-54. Reproducido con autorización).

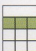
• LÁMINA 17 Eritrocitos y granulocitos

El **tejido sanguíneo** se considera un tejido conjuntivo. Es de carácter líquido y se compone de elementos figurados y plasma. Los **glóbulos rojos (eritrocitos)**, los **glóbulos blancos (leucocitos)** y las **plaquetas (trombocitos)** constituyen los elementos figurados. En conjunto forman el 45% del volumen de la sangre. Los eritrocitos transportan e intercambian el oxígeno y el dióxido de carbono y constituyen el 99% del recuento celular sanguíneo total. Los leucocitos se clasifican en agranulocitos y granulocitos. Los agranulocitos a su vez se subclasifican en linfocitos y monocitos. Los granulocitos, denominados así por el contenido de gránulos visibles en su citoplasma, consisten en neutrófilos, eosinófilos y basófilos. Cada tipo de leucocito desempeña un papel específico en las respuestas inmunitarias y defensivas que se desarrollan en el organismo. De modo típico abandonan la circulación y se introducen en el tejido conjuntivo para cumplir su función específica. En cambio, los eritrocitos realizan sus funciones exclusivamente dentro del sistema vascular. Las plaquetas son responsables de la hemostasia y, en consecuencia, desempeñan un papel fundamental en los casos de lesión de los vasos pequeños.

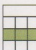
Los **extendidos de sangre** se utilizan para el examen microscópico y la identificación de la cantidad relativa de leucocitos en la sangre. El extendido sanguíneo se prepara colocando una gotita de sangre en un portaobjetos de vidrio y luego extendiéndola sobre él con el borde de otro portaobjetos. Si se realiza en forma correcta este método permite obtener una capa uniforme individual de elementos figurados de la sangre que se seca al aire antes de teñirse. Por lo general se utiliza la tinción de Wright, una modificación de la técnica de Romanovsky. Cuando se examinan extendidos bajo el microscopio resulta útil emplear poco aumento para buscar las regiones en las cuales los elementos figurados tengan una distribución uniforme como la del extendido que se muestra en la microfotografía superior de esta lámina. Una vez realizado esto, al cambiar a un aumento mayor se pueden identificar los diversos tipos de leucocitos y, en efecto, es posible determinar la cantidad relativa de cada tipo celular. Un recuento leucocítico normal es como sigue: neutrófilos, 48,6-66,7%; eosinófilos, 1,4-4,8%; basófilos, 0-0,3%; linfocitos, 25,7-27,6%; monocitos, 8,6-9,0%.



Extendido de sangre, ser humano, tinción de Wright, 200 ×.
Esta microfotografía muestra con poco aumento una parte de un extendido de sangre en el cual los eritrocitos se encuentran distribuidos de modo uniforme. La mayoría de los elementos figurados son **eritrocitos**. A causa de su forma bicóncava la mayor parte de los eritrocitos adquieren el aspecto de rosquillas. Se ven dos leucocitos, ambos granulocitos. Un granulocito es un **neutrófilo** *(N)*, el otro es un **eosinófilo** *(E)*. Sin embargo, con este aumento, la principal característica diferencial radica en la tinción de su citoplasma. Un aumento mayor, como el de las imágenes de más abajo, permite una caracterización más precisa del tipo celular.



Neutrófilos, extendido de sangre, ser humano, tinción de Wright, 2.200 ×.
Los **neutrófilos** exhiben variaciones del tamaño y la morfología nuclear que están asociadas con la edad de la célula. La microfotografía de la izquierda muestra el núcleo de un neutrófilo que acaba de pasar por la etapa de cayado y recién se ha introducido en el torrente sanguíneo. La célula es relativamente pequeña y su citoplasma contiene finos gránulos distintivos. El neutrófilo en la microfotografía del centro es considerablemente mayor y en su citoplasma hay más gránulos finos. El núcleo todavía tiene forma de U pero en varios sitios se está tornando aparente la lobulación *(flechas)* por constricción nuclear. El neutrófilo que se muestra en la microfotografía de la derecha tiene una madurez mayor delatada por su lobulación muy distintiva. Aquí los lóbulos están conectados por "puentes" nucleares muy delgados. Una característica muy distintiva asociada con el núcleo de esta célula es el corpúsculo de Barr *(flecha)*, el cual indica que la sangre se ha extraído de una mujer.



Eosinófilos, extendido de sangre, ser humano, tinción de Wright, 2.200 ×.
Los **eosinófilos** que aparecen en estas microfotografías también se encuentran en etapas de madurez diferentes. El eosinófilo de la microfotografía de la izquierda es relativamente pequeño y apenas está empezando a exhibir lobulación. El citoplasma se encuentra casi totalmente lleno de los gránulos eosinófilos que caracterizan a este tipo celular. Es probable que la región menos teñida, carente de gránulos, corresponda al sitio del aparato de Golgi *(flecha)*. El eosinófilo que se muestra en la microfotografía del centro es más grande y su núcleo aparece distintivamente bilobulado. En un sitio se ven tres **gránulos** bien definidos *(flecha)*. Obsérvense su forma esferoidal y su tamaño relativamente uniforme. El eosinófilo de la microfotografía de la derecha es más maduro y exhibe por lo menos tres lóbulos. Cuando se juega con el ajuste del foco al mirar estas células, los gránulos de los eosinófilos con frecuencia adquieren un brillo mayor o menor debido a su estructura cristalina.

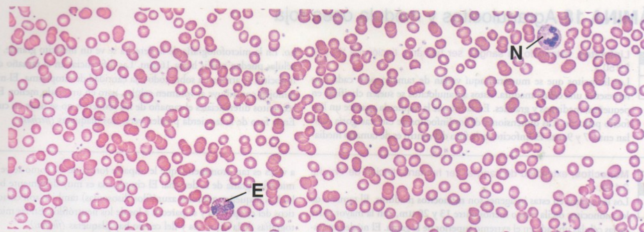


Basófilos, extendido de sangre, ser humano, tinción de Wright, 2.200 ×.
Las células que se muestran aquí son **basófilos** y también se encuentran en diferentes etapas de maduración. El basófilo de la microfotografía de la izquierda es relativamente joven y pequeño. Los gránulos son de tamaño variable y tienen la tendencia a ocultar la morfología del núcleo. Asimismo son menos abundantes que los gránulos del eosinófilo. El núcleo del basófilo de la microfotografía del centro parece bilobulado pero de nuevo los gránulos ubicados sobre él ocultan su forma verdadera. Es probable que el basófilo de la microfotografía de la derecha sea más maduro. La forma del núcleo está casi totalmente desdibujada por los gránulos. En dos de estas microfotografías hay plaquetas *(puntas de flecha)*. De modo típico estos elementos figurados aparecen como corpúsculos pequeños de forma irregular.

REFERENCIAS

E, eosinófilo

N, neutrófilo


N
E

• LÁMINA 18 Agranulocitos y médula ósea roja



Linfocitos, extendido de sangre, ser humano, tinción de Wright, 2.150 ×.

Los **linfocitos** que se muestran aquí varían de tamaño pero cada uno representa una célula madura. Estos agranulocitos se suelen clasificar en pequeños, medianos y grandes. En la foto de la izquierda aparece un linfocito pequeño. Las dimensiones de los linfocitos de esta categoría oscilan entre 7 y 9 μm. El linfocito de la foto del centro es de tamaño mediano. En la microfotografía de la derecha se ve un linfocito grande. Estas células pueden medir hasta 16 μm. Las diferencias en el tamaño de los linfocitos se atribuyen sobre todo a la cantidad de citoplasma. El núcleo también contribuye al volumen celular, pero en un grado menor. En los recuentos diferenciales el tamaño de los linfocitos no se tiene en cuenta. En la foto de la izquierda pueden verse dos plaquetas *(flechas)*.



Monocitos, extendido de sangre, ser humano, tinción de Wright, 2.150 ×.

Los leucocitos en estas imágenes son **monocitos** maduros. El tamaño de los monocitos oscila más o menos entre 13 y 20 μm, con la mayor parte de las células ubicada en el extremo superior de la gama. El núcleo muestra el rasgo más característico del monocito, a saber, una escotadura que a veces es tan prominente que le imparte forma de U, como se ve en la microfotografía de la derecha. El citoplasma es muy débilmente basófilo. Los pequeños gránulos azurófilos (lisosomas) también son característicos del citoplasma y se parecen a los de los neutrófilos. En las microfotografías de la izquierda y del centro hay plaquetas *(flechas)*.



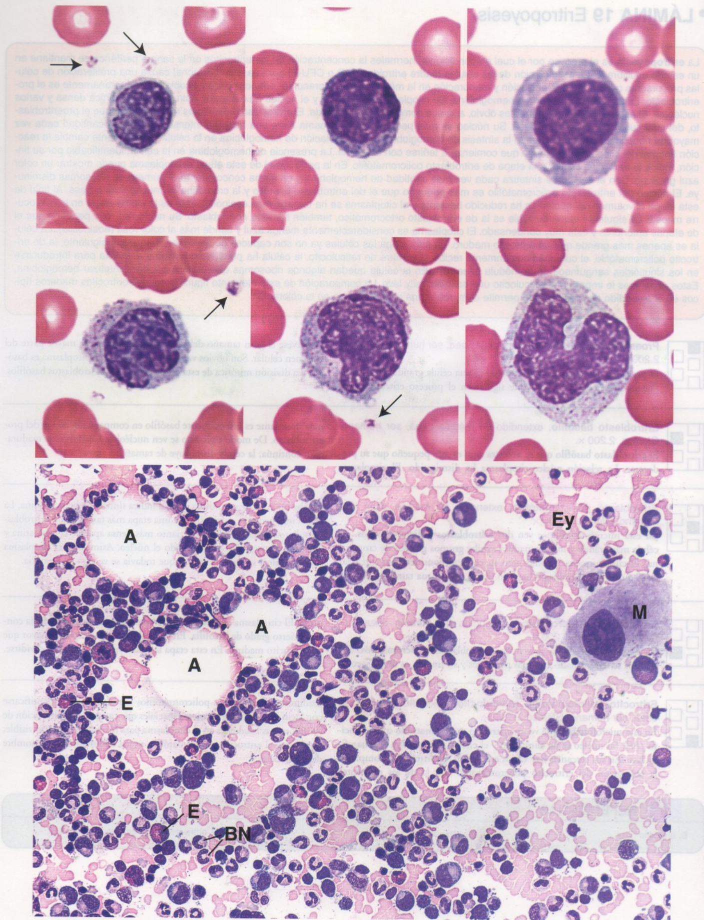
Extendido de médula ósea, ser humano, Giemsa, 180 ×.

Esta microfotografía muestra un **extendido de médula ósea** visto con poco aumento. Este tipo de preparación permite el examen de los eritrocitos y los leucocitos en desarrollo. Un extendido de médula ósea se realiza de modo semejante a un extendido de sangre periférica. Se aspira una muestra de médula ósea mediante la punción de un hueso, se la coloca sobre un portaobjetos y se la extiende para lograr una monocapa de células. En un extendido de médula ósea hay una gran variedad de tipos celulares. La mayor parte de las células son granulocitos y eritrocitos en desarrollo. También hay **eritrocitos maduros** *(Ey)* en gran cantidad. Se identifican con facilidad por su carencia de núcleo y su tinción eosinófila. Entremezclados con los eritrocitos a menudo hay grupos pequeños de reticulocitos. Los reticulocitos son eritrocitos muy jóvenes que contienen ribosomas residuales en su citoplasma. Los ribosomas le imparten al reticulocito un tinte azulado apenas perceptible en comparación con los eritrocitos maduros eosinófilos. Los reticulocitos se distinguen mejor con grandes aumentos. Además, en la médula se encuentran **adipocitos** *(A)* en cantidades variables. En muestras como ésta el contenido de lípidos se pierde durante la preparación y la identificación de la célula tiene su fundamento en la presencia de un espacio redondeado claro o no teñido. Otra célula grande que típicamente se halla en la médula ósea es el **megacariocito** *(M)*. El megacariocito es una célula poliploide que contiene un núcleo grande de contorno irregular. Es la célula productora de las plaquetas.

Con este escaso aumento resulta difícil distinguir las etapas iniciales de los tipos celulares en desarrollo. Pero en las láminas que siguen se ofrecen ejemplos de cada etapa de los linajes eritrocítico y granulocítico. En cambio, muchas células en su etapa avanzada del desarrollo, en particular los granulocitos, pueden identificarse con cierto grado de certeza utilizando poco aumento. Por ejemplo, algunos **neutrófilos en cayado** *(BN)* y **eosinófilos jóvenes** *(E)* pueden reconocerse por su morfología y sus características tintoriales.

REFERENCIAS

A, adipocitos
BN, neutrófilo en cayado
E, eosinófilos
Ey, eritrocitos
M, megacariocito

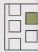

A
A
A
E
Ey
M
E
BN

• LÁMINA 19 Eritropoyesis

La **eritropoyesis** es el proceso por el cual en condiciones normales la concentración de los eritrocitos en la sangre periférica se mantiene en un estado equilibrado. La estimulación de las células madre eritroides (ErP o CFU-E) por la acción hormonal causa una proliferación de células precursoras que sufren diferenciación y maduración en la médula ósea. El precursor eritrocítico identificable más tempranamente es el proeritroblasto. Estas células carecen de hemoglobina. Su citoplasma es basófilo y el núcleo muestra una estructura cromatínica densa y varios nucléolos. El aparato de Golgi, cuando es obvio, aparece como una región pálida. El eritroblasto basófilo es más pequeño que el proeritroblasto, del cual surge por división mitótica. Su núcleo es más pequeño. El citoplasma tiene una basofilia intensa debido a la cantidad cada vez mayor de ribosomas que participan en la síntesis de hemoglobina. La acumulación de hemoglobina en la célula gradualmente cambia la reacción tintorial del citoplasma de modo que comienza a teñirse con la eosina. La presencia de hemoglobina en la célula, identificable por su tinción, indica la transición celular a la etapa de eritroblasto policromatófilo. En la parte inicial de esta etapa el citoplasma puede mostrar un color azul grisáceo. Con el tiempo se sintetiza cada vez más cantidad de hemoglobina y en forma concomitante el número de ribosomas disminuye. El núcleo del eritroblasto policromatófilo es más pequeño que el del eritroblasto basófilo y la cromatina es mucho más gruesa. Al final de esta etapa el volumen del núcleo se ha reducido bastante y el citoplasma se ha tornado más eosinófilo. Ésta es la última etapa en la que ocurre mitosis. La siguiente etapa definible es la de eritroblasto ortocromático, también llamado normoblasto. Su núcleo es más pequeño que el de etapas anteriores y está muy condensado. El citoplasma es considerablemente menos azul y tiende más al color rosa (eosinofilia). La célula es apenas más grande que un eritrocito maduro. En esta etapa las células ya no son capaces de dividirse. En la etapa siguiente, la de eritrocito policromatófilo, el cual más comúnmente recibe el nombre de reticulocito, la célula ha perdido su núcleo y está lista para introducirse en los sinusoides sanguíneos de la médula ósea roja. En la célula quedan algunos ribosomas que todavía pueden sintetizar hemoglobina. Estos ribosomas le imparten al reticulocito una basofilia muy leve. La comparación de este elemento figurado con los eritrocitos maduros típicos en el extendido de médula ósea permite comprobar una diferencia leve en la coloración.



Proeritroblasto, extendido de médula ósea, ser humano, Giemsa, 2.200 ×.
El **proeritroblasto** que se muestra aquí es una célula grande, de tamaño mayor que el de las células que siguen en el proceso eritropoyético. Obsérvese el gran tamaño del núcleo, el cual ocupa la mayor parte del volumen celular. Son obvios varios nucléolos *(N)*. El citoplasma es basófilo. La división mitótica de esta célula genera dos eritroblastos basófilos.



Eritroblasto basófilo, extendido de médula ósea, ser humano, Giemsa, 2.200 ×.
El **eritroblasto basófilo** que se muestra aquí es más pequeño que su predecesor. La relación núcleo-citoplasma ha disminuido. El citoplasma más abundante es intensamente basófilo en comparación con el del proeritroblasto. De modo típico no se ven nucléolos. Conforme la maduración continúa, la célula disminuye de tamaño.



Eritroblasto policromatófilo, extendido de médula ósea, ser humano, Giemsa, 2.200 ×.
En esta microfotografía se ven dos **eritroblastos policromatófilos**. La célula más grande y menos madura exhibe grumos gruesos de cromatina. El citoplasma es basófilo pero su color es considerablemente más claro que el del eritroblasto basófilo. En el citoplasma también se comprueba un poco de eosinofilia, la cual indica síntesis de hemoglobina. La célula más pequeña corresponde a una etapa más tardía de un eritroblasto policromatófilo. Obsérvese cuanto más densa aparece la cromatina y cuanto más pequeño se ha tornado el núcleo. Asimismo, el citoplasma ahora tiende a ser eosinófilo, aunque todavía se ve algo de basofilia.



Eritroblasto ortocromático, extendido de médula ósea, ser humano, Giemsa, 2.200 ×.
En esta microfotografía se ven dos **eritroblastos ortocromáticos**. Sus núcleos se han tornado aún más pequeños y su tinción es densa y compacta. El citoplasma es predominantemente eosinófilo pero todavía conserva cierto grado de basofilia. En general, la célula es apenas mayor que un eritrocito maduro. En esta etapa la célula ya no es capaz de dividirse.



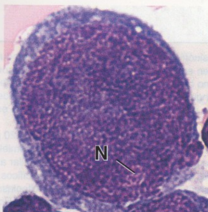
Eritrocito policromatófilo (reticulocito), extendido de médula ósea, ser humano, Giemsa, 2.200 ×.
En esta microfotografía se ve un **eritrocito policromatófilo** o **reticulocito** *(PE)*. Su núcleo se ha eliminado y el citoplasma muestra una basofilia leve. En sus cercanías hay varios **eritrocitos maduros** *(E)*. Compárese la coloración del eritrocito policromatófilo con la de los eritrocitos maduros. Los eritrocitos policromatófilos también pueden identificarse con facilidad mediante técnicas especiales que causan la aglomeración de los ribosomas residuales en el citoplasma para formar un retículo visible; de ahí que el eritrocito policromatófilo reciba habitualmente el nombre de reticulocito.

REFERENCIAS

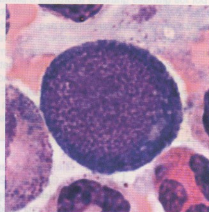
E, eritrocito

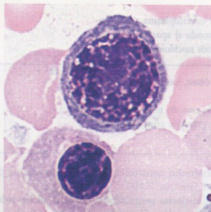
N, nucléolo

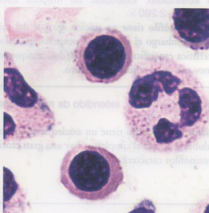
PE, eritrocito policromatófilo (reticulocito)

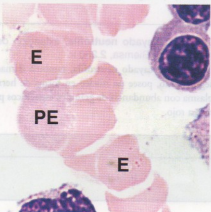


Proeritroblasto


Eritroblasto basófilo


Eritroblasto policromatófilo


Eritroblasto ortocromático (normoblasto)



Eritrocito policromatófilo (reticulocito)

• LÁMINA 20 Granulopoyesis

La **granulopoyesis** es el proceso mediante el cual los granulocitos (neutrófilos, eosinófilos y basófilos) se diferencian y maduran en la médula ósea. La etapa identificable más temprana es la de mieloblasto, a la cual le siguen en forma consecutiva las etapas de promielocito, mielocito, metamielocito, célula en cayado y, por último, granulocito maduro. Hasta que no han alcanzado la etapa de mielocitos (en la cual aparecen los gránulos específicos característicos de cada tipo celular) no es posible distinguir morfológicamente los precursores eosinófilos, neutrófilos o basófilos. Las células de estirpe basófila son muy difíciles de encontrar en un extendido de médula ósea debido a su escasísima cantidad.

El mieloblasto se caracteriza por un núcleo esferoidal, eucromático y grande con tres a cinco nucléolos. La célula mide 14 a 20 μm de diámetro. El citoplasma es intensamente basófilo. La presencia de una región pálida o poco teñida indica un aparato de Golgi. El promielocito posee una gama de tamaños semejante, 15 a 21 μm; en su núcleo hay nucléolos. El citoplasma del promielocito se tiñe de modo similar al del mieloblasto pero se distingue por los grandes gránulos azurófilos o primarios de color azul-negro, también llamados gránulos inespecíficos. El diámetro del mielocito oscila entre 16 y 24 μm. Su cromatina está más condensada que en su precursor y no posee nucléolos. El citoplasma del mielocito neutrófilo se caracteriza por gránulos específicos pequeños de color rosa a rojo y algunos gránulos azurófilos. El linaje eosinófilo tiene un núcleo de aspecto semejante pero sus gránulos específicos son grandes. El diámetro del metamielocito oscila entre 12 y 18 μm. La relación núcleo-citoplasma se reduce más y el núcleo adquiere una forma arriñonada. En esta etapa hay pocos gránulos azurófilos en las células y predominan los gránulos específicos pequeños de color rosa a rojo. El metamielocito eosinófilo contiene una cantidad mayor de gránulos específicos en comparación con el metamielocito neutrófilo. Las células en cayado son de un tamaño aún menor, 9 a 15 μm. La cromatina nuclear exhibe una condensación mayor y el núcleo adquiere forma de herradura. En la célula en cayado neutrófila el único tipo de gránulo presente es el de los gránulos específicos pequeños de color rosa a rojo. La célula en cayado eosinófila exhibe pocos cambios o ninguno en absoluto con respecto a los gránulos específicos pero el núcleo se torna arriñonado. Los granulocitos maduros se muestran en la Lámina 17.



Mieloblasto, extendido de médula ósea, ser humano, tinción de Giemsa, 2.200 ×.

El **mieloblasto** que se muestra aquí tiene un citoplasma azul oscuro con una región más clara que corresponde al aparato de Golgi *(G)*. El núcleo es redondo y contiene varios nucléolos *(N)*.



Promielocito, extendido de médula ósea, ser humano, tinción de Giemsa, 2.200 ×.

El **promielocito** posee un núcleo redondo con un nucléolo *(N)* o más. El citoplasma es basófilo y contiene gránulos azurófilos *(AG)* relativamente grandes de color azul-negro.



Mielocito eosinófilo, extendido de médula ósea, ser humano, Giemsa, 2.200 ×.

El **mielocito eosinófilo** tiene un núcleo igual al del mielocito neutrófilo. Sin embargo el citoplasma posee los gránulos grandes, característica específica de los eosinófilos, aunque su cantidad es menor que en el eosinófilo maduro.



Mielocito neutrófilo, extendido de médula ósea, ser humano, Giemsa, 2.200 ×.

El **mielocito neutrófilo** mantiene el núcleo redondo pero ya no hay nucléolos. El citoplasma contiene gránulos específicos pequeños de color rosa a rojo.



Metamielocito eosinófilo, extendido de médula ósea, ser humano, Giemsa, 2.200 ×.

El **metamielocito eosinófilo** tiene un núcleo arriñonado o con forma de alubia. En todo el citoplasma hay una gran cantidad de gránulos eosinófilos característicos.



Metamielocito neutrófilo, extendido de médula ósea, ser humano, Giemsa, 2.200 ×.

El **metamielocito neutrófilo** se diferencia de su precursor porque posee un núcleo arriñonado o con forma de alubia. En el citoplasma ahora se ven los gránulos específicos pequeños de color rosa a rojo y los gránulos azurófilos son escasos o faltan por completo.



Célula en cayado eosinófila, extendido de médula ósea, ser humano, Giemsa, 2.200 ×.

La **célula en cayado eosinófila** tiene un núcleo con forma de herradura. Su citoplasma está repleto de gránulos eosinófilos.



Célula en cayado neutrófila, extendido de médula ósea, ser humano, Giemsa, 2.200 ×.

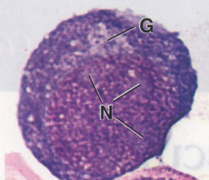
La **célula en cayado neutrófila**, también llamada **neutrófilo no segmentado**, posee un núcleo en forma de herradura y un citoplasma con abundancia de gránulos específicos pequeños de color rosa a rojo.

REFERENCIAS

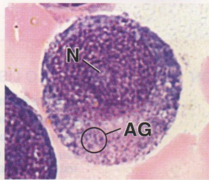
AG, gránulos azurófilos

G, aparato de Golgi

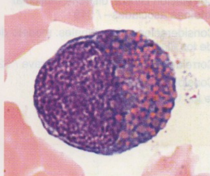
N, nucléolos



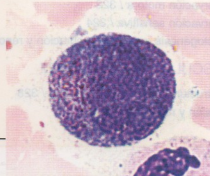
Mieloblasto



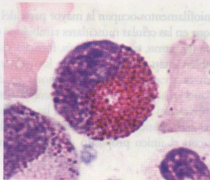
Promielocito



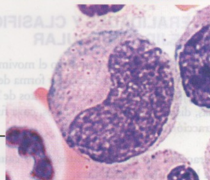
Mielocito eosinófilo



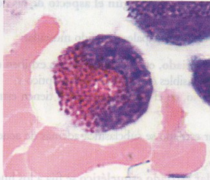
Mielocito neutrófilo



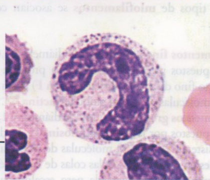
Metamielocito eosinófilo



Metamielocito neutrófilo



Célula en cayado eosinófila



Célula en cayado neutrófila

Tejido muscular

GENERALIDADES Y CLASIFICACIÓN DEL TEJIDO MUSCULAR

El **tejido muscular** tiene a su cargo el movimiento del cuerpo y de sus partes y el cambio de tamaño y forma de los órganos internos. Este tejido se caracteriza por conjuntos de largas células especializadas, dispuestas en haces paralelos, cuya función principal es la **contracción** (Fig. 11.1).

La interacción de miofilamentos es la causa de la contracción de las células musculares.

Dos tipos de **miofilamentos** se asocian con la contracción celular.

- **Filamentos finos** (6 a 8 nm de diámetro; 1,0 µm de longitud) compuestos principalmente por la proteína **actina**. Cada filamento fino de actina fibrilar (**actina F**) es un polímero formado por moléculas de actina globular (**actina G**).
- **Filamentos gruesos** (~15 nm de diámetro; 1,5 µm de longitud) compuestos por la proteína **miosina II**. Cada filamento grueso consiste en 200 a 300 moléculas de miosina II. Las largas porciones en varilla que son las colas de las moléculas se aglomeran de manera regular paralela pero escalonada, mientras que las cabezas globulares se proyectan hacia fuera en un patrón helicoidal también regular.

Los dos tipos de miofilamentos ocupan la mayor parte del volumen de citoplasma, que en las células musculares también se conoce como **sarcoplasma** (gr. *sarcos,* carne + *plássein,* formar). La actina y la miosina también están en la mayoría de los demás tipos celulares (aunque en una cantidad mucho menor), en donde desempeñan algún papel en actividades celulares como la citocinesis, la exocitosis y la migración celular. En cambio, las células musculares contienen una gran cantidad de filamentos contráctiles alineados que utilizan con el único propósito de producir trabajo mecánico.

El tejido muscular se clasifica según el aspecto de las células contráctiles.

Se reconocen dos tipos principales de tejido muscular:

- **Tejido muscular estriado**, en el cual las células exhiben estriaciones transversales visibles con el microcopio óptico y
- **Tejido muscular liso**, en el cual las células no tienen estriaciones transversales.

El tejido muscular estriado se subclasifica además de acuerdo a su ubicación:

- El **tejido muscular estriado esquelético** se fija a los huesos y está encargado del movimiento de los esqueletos axial y apendicular y del mantenimiento de la postura o posición corporal.



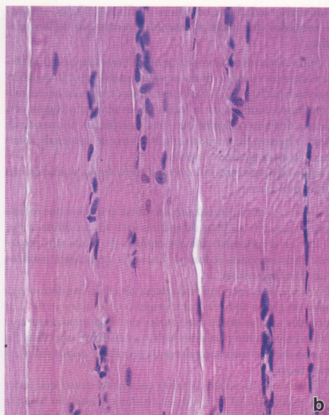


FIGURA 11.1 • **Microfotografía de un músculo esquelético. a.** En esta microfotografía de poco aumento aparece un corte longitudinal de músculo esquelético. Las fibras (células) musculares se disponen paralelas; su orientación es vertical y la longitud de cada fibra es tal que se extiende más allá de los bordes superior e inferior de la foto. Las fibras parecen de diferentes grosores. Esto es más que nada un reflejo del plano de corte a través de las células musculares. Obsérvese a la izquierda el epimisio, la vaina de tejido conjuntivo denso que rodea el músculo. 160 ×. **b.** Con más aumento se distinguen bien las estriaciones transversales de las fibras musculares. Los núcleos de las fibras musculares esqueléticas están ubicados en el citoplasma justo debajo de la membrana plasmática. 360 ×.

Además, el músculo esquelético ocular (músculos extrínsecos del ojo) ejecuta los muy precisos movimientos de los ojos.

- El **tejido muscular estriado visceral** es de morfología idéntica a la del músculo esquelético pero su distribución está limitada sólo a unos pocos sitios, a saber: la lengua, la faringe, la porción lumbar del diafragma y el segmento superior del esófago. Este tejido muscular cumple funciones esenciales en la fonación, la respiración y la deglución.
- El **tejido muscular estriado cardíaco** es un tipo de músculo estriado que está en la pared del corazón y en la desembocadura de las grandes venas que llegan a este órgano.

Las estriaciones transversales en el músculo estriado son producidas en gran medida por la organización intracitoplasmática específica de los miofilamentos finos y gruesos. Esta disposición organizada de los miofilamentos es igual en los tres tipos de células musculares estriadas. Las diferencias principales entre las células musculares esqueléticas y las células musculares cardíacas están en sus tamaños, configuraciones y maneras de distribuirse unas respecto de otras.

Las células musculares lisas no poseen estriaciones transversales porque los miofilamentos no adquieren el mismo grado de orden en su distribución. Además, los miofilamentos de miosina en las células musculares lisas son muy lábiles. El músculo liso está limitado a las vísceras y al sistema vascular, a los músculos erectores del pelo en la piel y a los músculos intrínsecos del ojo.

■ MÚSCULO ESQUELÉTICO

Una célula muscular esquelética es un sincitio multinucleado.

En el músculo esquelético cada célula muscular, que con gran frecuencia recibe el nombre de **fibra muscular**, es en realidad un **sincitio** multinucleado. Una fibra muscular se forma durante el desarrollo por la fusión de células musculares individuales pequeñas llamadas **mioblastos** (véase la p. 326). En un corte transversal la fibra muscular multinucleada madura tiene forma poligonal y mide de 10 a 100 μm de diámetro (Lámina 21, p. 340). Su longitud varía desde casi un metro, como en el músculo sartorio del miembro inferior, hasta unos cuantos milímetros, como en el músculo estapedio del oído medio (*nota:* no hay que confundir una fibra muscular con una fibra del tejido conjuntivo; las fibras musculares son células, mientras que las fibras del conjuntivo son productos extracelulares de las células de este tejido).

Los núcleos de la fibra muscular esquelética están en el citoplasma ubicado justo debajo de la membrana plasmática, también llamada **sarcolema** (dado que son periféricos y están bajo el sarcolema, con frecuencia se dice que los núcleos son subsarcolémicos). Antes se usaba el término *sarcolema* para referirse a una gruesa "membrana" que se creía que era el límite citoplasmático de la célula muscular. Hoy se sabe que este sarcolema grueso consiste en la membrana plasmática de la célula, su lámina externa y la lámina reticular circundante.

Un músculo estriado se compone de fibras (células) musculares estriadas que están mantenidas juntas por tejido conjuntivo.

El tejido conjuntivo que rodea tanto las fibras musculares individuales como los haces de fibras es indispensable para la transducción de fuerzas (Fig. 11.2). En los extremos de los músculos el tejido conjuntivo continúa en la forma de un tendón o alguna otra estructura de fibras colágenas que sirve para fijarlos, la mayoría de las veces, a huesos. En el tejido conjuntivo hay un contenido abundante de vasos sanguíneos y nervios.

El tejido conjuntivo del músculo se designa según su relación con las fibras musculares:

- El **endomisio** es la delicada capa de fibras reticulares que rodean inmediatamente las fibras musculares individuales (véase la Fig. 11.2a). En el endomisio sólo hay capilares de calibre muy pequeño y filetes nerviosos de los más finos, que transcurren paralelos a las fibras musculares.
- El **perimisio** es una capa más gruesa de tejido conjuntivo que rodea un grupo de fibras para formar un **haz** o **fascículo**. Los fascículos son unidades funcionales de fibras musculares que actúan en conjunto para desempeñar una función específica. En el perimisio hay vasos sanguíneos de un calibre mayor y nervios más gruesos.
- El **epimisio** es la vaina de tejido conjuntivo denso que rodea todo el conjunto de fascículos que forman el músculo (véase la Fig. 11.1a). Los componentes principales de la irrigación y la inervación del músculo penetran el epimisio.

De acuerdo con su color in vivo, se identifican tres tipos de fibras musculares esqueléticas: rojas, blancas e intermedias.

Desde hace mucho tiempo que se sabe que in vivo las fibras musculares esqueléticas exhiben diferencias de diámetro y de color natural. Las diferencias de color no son aparentes en los cortes teñidos con hematoxilina y eosina (H-E). Sin embargo, reacciones histoquímicas y citológicas especiales con fundamento en la actividad de enzimas oxidativas, como las reacciones de la **succínico deshidrogenasa** y de la **nicotinamida adenina dinucleótido-tetrazolio (NADH-TR)** para ser más específicos, confirman los hallazgos en el tejido en fresco y permiten detectar varios tipos de fibras musculares esqueléticas (Fig. 11.3). La nomenclatura más obvia para resaltar estas diferencias es la clasificación en fibras rojas, fibras blancas y fibras intermedias.

Los tipos de fibras musculares esqueléticas se clasifican por la rapidez de contracción, la velocidad enzimática y la actividad metabólica.

La clasificación actual de las fibras musculares esqueléticas tiene su fundamento en la **rapidez de contracción**, la **velocidad enzimática** de la reacción de la ATPasa miosínica de la fibra y el **perfil metabólico**. La rapidez de contracción determina la celeridad con la que la fibra se contrae y se relaja. La velocidad de la reacción de la ATPasa de la miosina determina el ritmo con el que esta enzima es capaz de escindir moléculas de ATP durante el ciclo de la contracción. El **perfil metabólico** indica la capacidad de producción de ATP por la fosforilación oxidativa o la glucólisis. Las fibras carac-

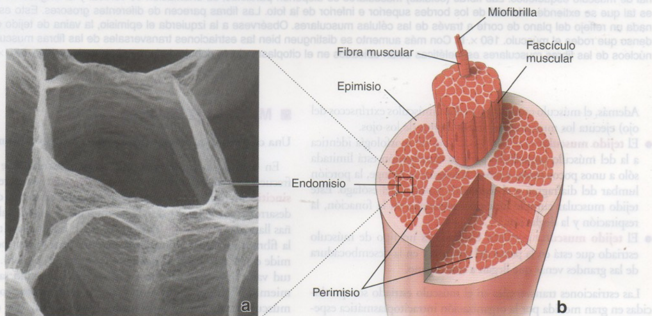


FIGURA 11.2 • Organización general del músculo esquelético. a. Esta microfotografía electrónica de barrido con criofractura de tejido conjuntivo intramuscular se obtuvo de músculo semitendinoso bovino. La muestra se fijó con la técnica de rutina para el MEB y luego se trató con hidróxido de sodio de acuerdo con el método de maceración celular para eliminar las células musculares. Obsérvese la delicada estructura en panal de abeja del endomisio que rodea las células musculares individuales. 480 × (Nishimura T, Hattori A, Takahashi K. Structural changes in intramuscular connective tissue during the fattening of Japanese Black Cattle: effect of marbling on beef tenderization. J Anim Sci 1999; 77:93-104. Reproducido con autorización). **b.** Esta representación esquemática muestra la organización general del músculo esquelético y su relación con el tejido conjuntivo circundante. Obsérvese cómo se distribuye el endomisio, que rodea las células (fibras) musculares individuales, el perimisio, que rodea cada fascículo muscular y el epimisio, que rodea el músculo completo.

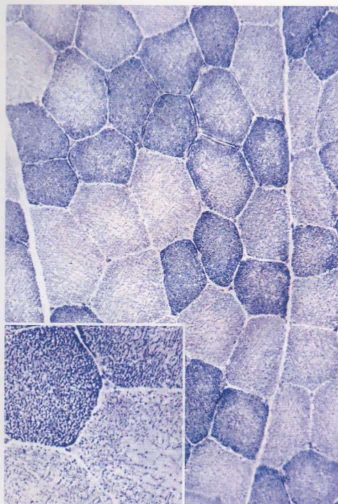


FIGURA 11.3 • Corte transversal de fibras musculares esqueléticas. En este corte transversal de fibras musculares teñido con la reacción del NADH-TR aparecen dos tipos de fibras. Las fibras más pequeñas y de tinción más oscura exhiben una actividad intensa de enzimas oxidativas y corresponden a las fibras tipo I, oxidativas lentas. Las fibras más grandes y poco teñidas, en cambio, corresponden a las fibras tipo IIb, glucolíticas rápidas. 280 ×. **Detalle.** Porciones de los dos tipos de fibras con más aumento. La reacción sirve para detectar las mitocondrias que contienen las enzimas oxidativas. Los componentes contráctiles, es decir las miofibrillas, no se tiñen. 550 × (preparado original gentileza del Dr. Scott W. Ballinger).

terizadas por un metabolismo oxidativo contienen una gran cantidad de **mioglobina** y muchas mitocondrias, con sus complejos constitutivos de citocromos transportadores de electrones. La mioglobina es una proteína fijadora de oxígeno, muy semejante a la hemoglobina de los eritrocitos, que aparece en cantidades variables en las fibras musculares. Es una fuente eficaz de oxígeno para las reacciones metabólicas musculares.

Los tres tipos de fibras musculares esqueléticas comprenden las fibras tipo I (oxidativas lentas), las fibras tipo IIa (glucolíticas oxidativas rápidas) y las fibras tipo IIb (glucolíticas rápidas).

Es típico que en cualquier músculo estriado esquelético dado haya tres tipos de fibras; la proporción de cada tipo varía según la actividad funcional del músculo.

- **Fibras tipo I** o **fibras oxidativas lentas**. Estas fibras pequeñas, que aparecen rojas en el estado fresco, contienen muchas mitocondrias y una gran cantidad de mioglobina y de complejos de citocromos. Su concentración elevada de enzimas oxidativas mitocondriales se demuestra por la gran intensidad de tinción con las reacciones histoquímicas de la succínico deshidrogenasa y de la NADH-TR, como ya se comentó (véase la Fig. 11.3). Las fibras tipo I forman **unidades motoras de contracción lenta resistentes a la fatiga**. Estas fibras poseen una gran resistencia a la fatiga pero generan menos tensión muscular que otras fibras. Su velocidad de reacción de la ATPasa miosínica es la más lenta de todas entre los tres tipos de fibras. Las fibras tipo I son típicas de los músculos de los miembros de los mamíferos y del músculo pectoral de las aves migratorias. **Más importante aún son las fibras principales de los músculos largos del dorso de los seres humanos, en donde están particularmente bien adaptadas a las contracciones lentas y prolongadas necesarias para mantener la posición erecta. Un porcentaje alto de estas fibras forman los músculos de los atletas de gran resistencia, como los corredores de maratones.**
- **Fibras tipo IIa** o **fibras glucolíticas oxidativas rápidas**. Éstas son las fibras intermedias que se ven en el tejido fresco. Son de tamaño mediano, con muchas mitocondrias y un contenido elevado de mioglobina. A diferencia de lo que ocurre con las fibras tipo I, las fibras tipo IIa poseen una gran cantidad de glucógeno y son capaces de realizar glucólisis anaeróbica. Constituyen **unidades motoras de contracción rápida resistentes a la fatiga** que generan un gran pico de tensión muscular. **Entre los atletas que poseen un porcentaje elevado de estas fibras glucolíticas oxidativas rápidas se encuentran los corredores de 400 y 800 m, los nadadores de distancias medias y los jugadores de hockey.**
- **Fibras tipo IIb** o **fibras glucolíticas rápidas**. Estas fibras grandes, que aparecen de color rosa pálido en las muestras en estado fresco, contienen menos mioglobina y una cantidad menor de mitocondrias que las fibras de los tipos I y IIa. Tienen una concentración reducida de enzimas oxidativas pero exhiben una actividad enzimática anaeróbica importante y almacenan una cantidad considerable de glucógeno. Estas fibras integran las **unidades motoras de contracción rápida propensas a la fatiga** y generan un gran pico de tensión muscular. Su velocidad de reacción de ATPasa miosínica es la más rápida de todos los tipos de fibras. Además, se fatigan pronto a causa de la producción de ácido láctico. **En consecuencia, las fibras tipo IIb están bien adaptadas para la contracción rápida y los movimientos finos precisos. Son la mayoría de las fibras que constituyen los músculos extrínsecos del ojo y los músculos que controlan los movimientos de los dedos. Estos músculos tienen más cantidad de uniones neuromusculares que los formados por fibras tipo I, lo cual permite un control nervioso más preciso de los movimientos en estos músculos. Los corredores de distancias cortas, los levantadores de pesas y otros atletas de campo tienen un porcentaje elevado de fibras tipo IIb.**

Miofibrillas y miofilamentos

La subunidad estructural y funcional de la fibra muscular es la miofibrilla.

Una **fibra muscular** está repleta de subunidades de disposición longitudinal llamadas **miofibrillas** (Fig. 11.4). Las miofibrillas son visibles en preparados histológicos favorables y donde mejor se ven

es en los cortes transversales de las fibras musculares. En estos cortes le imparten a la fibra un aspecto punteado. Las miofibrillas se extienden a todo lo largo de la célula muscular.

Las miofibrillas están compuestas por haces de miofilamentos.

Los **miofilamentos** son los polímeros filamentosos individuales de miosina II (filamentos gruesos) y de actina y sus proteínas asociadas (filamentos finos). Los miofilamentos son los verdaderos elementos contráctiles del músculo estriado. Los haces de miofilamentos que conforman la miofibrilla están rodeados por un retículo endoplasmático liso (REL) bien desarrollado, que también recibe el nombre de **retículo sarcoplasmático**. Este retículo forma una malla tubular bien organizada alrededor de los elementos contráctiles en todas las células musculares estriadas. Entre las miofibrillas, en asociación con el REL, hay mitocondrias y depósitos de glucógeno.

Las estriaciones transversales son la característica histológica principal del músculo estriado.

Las estriaciones transversales son obvias en los preparados teñidos con H-E de cortes longitudinales de fibras musculares. También pueden verse en fibras musculares vivas, no teñidas, con los microscopios de contraste de fase o de polarización, en los cuales aparecen como bandas claras y oscuras alternadas. Estas bandas se designan **banda A** y **banda I** (véase la Fig. 11.4).

Con el microscopio de polarización las bandas oscuras son **birrefringentes**, es decir que alteran la luz polarizada en dos planos. Por consiguiente, las bandas oscuras, al ser doblemente refráctiles, son **anisotrópicas** y reciben el nombre de **bandas A**. Las bandas claras son **monorrefringentes**, o sea que no alteran el plano de la luz polarizada. En consecuencia, son **isotrópicas** y se denominan **bandas I**.

Tanto las bandas A como las bandas I están divididas en dos mitades por regiones estrechas de densidad contrastante (véase la Fig. 11.4). La banda I está dividida por una línea densa, la **línea Z**, también llamada **disco Z** (del alemán *Zwischenscheibe*, disco intermedio). La banda A oscura está dividida en dos por una región menos densa, o clara, llamada **banda H** (en honor del anatomista y fisiólogo alemán Victor *Hensen*). Además, en la mitad de la banda H clara hay una fina línea densa llamada **línea M** (del alemán *Mittelmembran*, membrana media) o **mesofragma**. La línea M se ve mejor en las microfotografías electrónicas (Fig. 11.5), aunque en preparados óptimos teñidos con H-E se puede detectar con el microscopio óptico.

Como ya se mencionó, el patrón de las estriaciones transversales del músculo estriado se debe a la manera en que se disponen los dos tipos de miofilamentos. Para comprender el mecanismo de la contracción hay que considerar este patrón de bandas en términos funcionales.

La unidad funcional de la miofibrilla es el sarcómero, el segmento de la miofibrilla que está ubicado entre dos líneas Z.

El **sarcómero** es la unidad contráctil básica del músculo estriado. Es la porción de la miofibrilla comprendida entre dos líneas Z contiguas. Un sarcómero mide 2 a 3 μm en el músculo estriado relajado de los mamíferos. Se puede distender hasta más de 4 μm y, durante la contracción máxima, se puede reducir hasta un mínimo de 1 μm (Fig. 11.6). La célula muscular completa exhibe estriaciones transversales a todo lo ancho porque los sarcómeros de las miofibrillas contiguas están "en registro", es decir que hay una coinci-

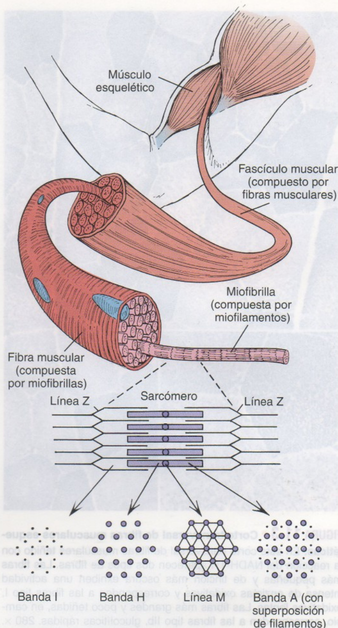


FIGURA 11.4 ● Organización de un músculo esquelético. Un músculo está compuesto de haces de fibras musculares llamados *fascículos*. A su vez, cada fascículo está formado por un conjunto de fibras (células) musculares alargadas. La fibra muscular consiste en una agrupación de unidades longitudinales, las miofibrillas, que a su vez están compuestas por miofilamentos de dos tipos: filamentos gruesos (de miosina) y filamentos finos (de actina). Los miofilamentos se organizan de una manera específica que le imparte a la miofibrilla y a la fibra un aspecto estriado (estriaciones transversales). La unidad funcional de la miofibrilla es el sarcómero, que se extiende desde una línea Z hasta la siguiente. La banda A marca la extensión de los filamentos de miosina. Los filamentos de actina se extienden desde la línea Z hacia la región de la banda A, en donde se interdigitan con los filamentos de miosina, como se ilustra en la figura. También se ilustran cortes a través de diferentes regiones del sarcómero (*de izquierda a derecha*): a través de los filamentos finos de la banda I, a través de los filamentos gruesos de la banda H, a través del centro de la banda A (en donde los filamentos gruesos contiguos están unidos para formar la línea M) y a través de un extremo de la banda A (en donde los filamentos finos y gruesos están superpuestos). Obsérvese que cada filamento grueso está en el centro de un hexágono cuyos ángulos corresponden a filamentos finos.

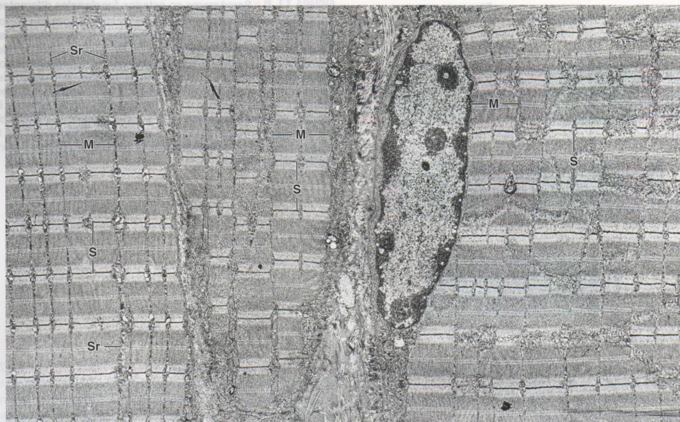


FIGURA 11.5 • **Microfotografía electrónica de fibras musculares esqueléticas.** Esta microfotografía electrónica de poco aumento muestra la organización general de las fibras musculares esqueléticas. Aquí aparecen pequeñas porciones de tres fibras musculares seccionadas en sentido longitudinal. En la célula muscular de la derecha se ve un núcleo periférico (subsarcolémico). Dos fibras –una en el medio y otra a la izquierda– contienen miofibrillas regulares separadas por una capa delgada de sarcoplasma (*Sr*) que las rodea. Cada segmento repetido de la miofibrilla entre líneas Z contiguas es un sarcómero (*S*). El patrón de bandas transversales visible en esta microfotografía es un reflejo de la disposición coincidente ("en registro") de las miofibrillas (*M*) individuales; el patrón semejante que aparece en la miofibrilla es un reflejo de la organización de los miofilamentos. Los detalles estructurales del sarcómero se ven con más aumento en la Figura 11.7a. El tejido conjuntivo en el espacio extracelular entre las fibras corresponde al endomisio del músculo. 6.500 ×.

dencia precisa entre las bandas de una miofibrilla y las de sus vecinas.

La disposición de los filamentos finos y gruesos origina diferencias de densidades que producen las estriaciones transversales de las miofibrillas.

Los **filamentos gruesos de miosina** tienen una longitud de alrededor de 1,5 μm y están ubicados en la porción central del sarcómero, o sea en la banda A. Los **filamentos finos** se fijan a la línea Z y se extienden dentro de la banda A hasta el borde de la banda H. Las porciones de dos sarcómeros ubicadas a cada lado de una línea Z constituyen la banda I y sólo contienen filamentos finos. En un corte longitudinal de un sarcómero, la línea Z aparece como una estructura en zigzag con material de matriz, **matriz del disco Z**, que divide en dos la línea zigzagueante. La línea Z y su material de matriz sujetan los filamentos finos de sarcómeros contiguos a los ángulos del zigzag a través de la proteína fijadora de actina que recibe el nombre de actinina α. Estas características se ilustran en las Figuras 11.4 y 11.6.

La actina F, la troponina y la tropomiosina de los filamentos finos y la miosina II de los filamentos gruesos son las proteínas primarias del aparato contráctil.

Los **filamentos finos** contienen actina F, tropomiosina y troponina. Los filamentos gruesos sólo contienen miosina II.

La **actina G** es una molécula pequeña de 42 kDa que se polimeriza para formar una hélice bicatenaria, el filamento de **actina F**. Estos filamentos de actina son polares; todas las moléculas de actina G están orientadas en el mismo sentido. El extremo plus de cada filamento está unido a la línea Z por actinina α, mientras que el extremo minus se extiende hacia la línea M y está protegido por una proteína de coronación (proteína formadora de casquetes). Cada molécula de actina G del filamento fino tiene un sitio de unión para la miosina.

La **tropomiosina** es una proteína de 64 kDa que también está compuesta por una hélice doble de dos polipéptidos. Forma filamentos que se ubican en el surco que hay entre las dos cadenas de la actina F en el filamento fino. En el músculo en reposo (relajado), la tropomiosina y su proteína reguladora, el complejo de troponina, ocultan el sitio de unión a la miosina que hay en la molécula de actina.

La **troponina** consiste en un complejo de tres subunidades globulares. Cada molécula de tropomiosina posee un complejo de troponina. La **troponina C (TnC)** es la subunidad más pequeña del complejo (18 kDa) y fija Ca^{2+}, un fenómeno esencial para la iniciación de la contracción (véase la ilustración más adelante). La **tropo-**

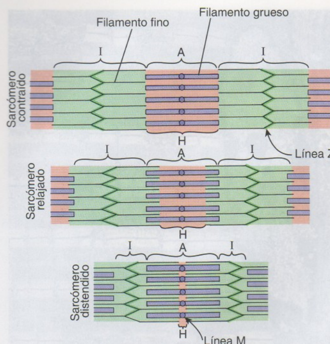
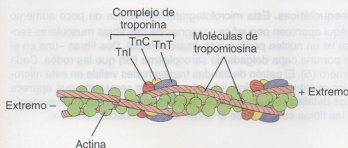


FIGURA 11.6 • Sarcómeros en estados funcionales diferentes. En estado relajado (*diagrama del medio*) la interdigitación de los filamentos finos (actina) y gruesos (miosina) no es completa; las bandas H e I son relativamente anchas. En estado contraído (*diagrama de abajo*) aumenta la interdigitación de los filamentos finos y gruesos de acuerdo con el grado de contracción. En estado distendido (*diagrama de arriba*) los filamentos finos y gruesos no interaccionan; las bandas H e I son muy anchas. La longitud de la banda A siempre permanece igual y corresponde a la longitud de los filamentos gruesos; en cambio, las longitudes de las bandas H e I se modifican proporcionalmente al grado de relajación o contracción del sarcómero.

nina T (TnT), una subunidad de 30 kDa, se une a la tropomiosina y sujeta el complejo de la troponina. La **troponina I (TnI)**, también una subunidad de 30 kDa, se une a la actina y así inhibe la interacción actina-miosina.



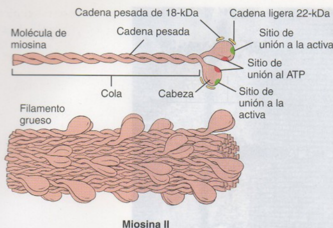
La **miosina II**, una proteína de 510 kDa, está compuesta por **dos cadenas polipeptídicas pesadas** (de 222 kDa cada una) y **cuatro cadenas ligeras** o **livianas**. Las cadenas ligeras son de dos tipos (**cadena ligera esencial** [18 kDa] y **cadena ligera reguladora** [22 kDa]) y en asociación con cada cabeza de miosina hay una molécula de cada tipo. La fosforilación de las cadenas ligeras reguladoras por la cinasa de las cadenas ligeras de la miosina inicia la contracción en el músculo liso. Cada cadena pesada tiene una pequeña cabeza globular que se proyecta en ángulo casi recto en un extremo de la larga molécula con forma de varilla. Esta cabeza globular posee dos sitios de fijación específicos, uno para el ATP y el otro para la actina. También exhibe actividad de ATPasa y actividad motora. Las moléculas de miosina de la fibra muscular estriada se agrupan cola con cola para formar los **filamentos gruesos bipolares de miosina**; los segmentos en varilla se superponen de manera que las cabezas globulares se proyecten desde el filamento grueso. Los segmentos "desnudos" en el medio de los filamentos, es decir, las partes de los filamentos que no tienen cabezas globulares, forman la banda H. Las cabezas globulares de las moléculas de miosina establecen puentes cruzados entre los filamentos gruesos y finos a ambos lados de la banda H (véase la Fig. 11.6).

• RECUADRO 11.1 Consideraciones funcionales: metabolismo muscular e isquemia

Al igual que todas las células, las células musculares dependen de la fuente de energía contenida en los enlaces fosfato de alta energía del ATP y de la fosfocreatina. La energía almacenada en estos enlaces fosfato de alta energía deriva del metabolismo de los **ácidos grasos** y de la **glucosa**. La glucosa es el sustrato metabólico primario en el músculo en contracción activa. Proviene de la circulación general y de la degradación del glucógeno, que normalmente se encuentra almacenado en el citoplasma de la fibra muscular. Hasta el 1% del peso seco de los músculos esquelético y cardíaco correspondería al glucógeno.

En los músculos de contracción rápida, como los de los miembros inferiores al correr o los músculos extrínsecos del ojo, la mayor parte de la energía para la contracción proviene de la glucólisis anaeróbica del glucógeno almacenado. La acumulación de metabolitos intermedios de esta vía, en particular ácido láctico, puede producir un déficit de oxígeno que causa dolor isquémico (calambre) en los casos de gran esfuerzo muscular.

La mayor parte de la energía utilizada por el músculo que se recupera de la contracción o por el músculo en reposo es producto de la fosforilación oxidativa. Este proceso sigue de cerca la β-oxidación de los ácidos grasos en las mitocondrias que libera dos fragmentos carbonados. El oxígeno necesario para la fosforilación oxidativa y otras reacciones metabólicas terminales deriva de la hemoglobina de los eritrocitos circulantes y de la mioglobina almacenada en las células musculares.



Las proteínas accesorias mantienen la alineación precisa de los filamentos finos y gruesos.

Para preservar la eficacia y la rapidez de la contracción muscular, tanto los filamentos finos como los filamentos gruesos en cada miofibrilla deben estar alineados de manera precisa y tienen que mantenerse a una distancia óptima entre sí. Las proteínas conocidas como **proteínas accesorias** son indispensables para regular el espaciado, la fijación y el alineamiento de los miofilamentos. Estos componentes proteicos estructurales de las fibrillas musculares esqueléticas constituyen menos del 25% de las proteínas totales de la fibra muscular. Entre estas proteínas se encuentran las siguientes (véase también la Fig. 11.7):

- **Titina**, una proteína grande (2.500 kDa), que forma un retículo elástico que sujeta los filamentos gruesos en la línea Z. Dos porciones con forma de resorte de la proteína que están contiguas a los filamentos finos contribuyen a estabilizar el centrado de los filamentos gruesos de miosina e impiden la distensión excesiva del sarcómero.
- **Actinina α**, una proteína fijadora de actina, corta, bipolar, de 190 kDa, con forma de varilla, que organiza los filamentos finos en forma paralela y los sujeta en la línea Z.
- **Nebulina**, una proteína alargada, inelástica, de 600 kDa, que está adherida a la línea Z y transcurre paralela a los filamentos finos. Ayuda a la actinina α a sujetar los filamentos finos a las líneas Z y se cree que regula la longitud de los filamentos finos durante el desarrollo muscular.
- **Tropomodulina**, una proteína fijadora de actina, pequeña, de ~40 kDa, que está adherida al extremo libre del filamento fino. Esta proteína formadora de casquete para la actina, también denominada proteína de coronación, mantiene y regula la longitud del filamento de actina sarcomérico. Las variaciones en la longitud de los filamentos finos (como ocurre en las fibras musculares tipo I y tipo IIb) afectan la relación longitud-tensión durante la contracción muscular y, por ende, influyen sobre las propiedades fisiológicas del músculo.
- **Desmina**, una proteína de filamento intermedio, de 53 kDa, que forma una malla alrededor del sarcómero a la altura de las líneas Z, con lo que une estos discos entre sí y a la membrana plasmática y forma enlaces cruzados estabilizadores entre miofibrillas vecinas.
- **Miomesina**, una proteína fijadora de miosina, de 185 kDa, que mantiene los filamentos gruesos alineados en la línea M.
- **Proteína C**, una de tal vez varias proteínas fijadoras de miosina (140 a 150 kDa) que tiene la misma función que la miomesina y forma varias franjas transversales bien definidas a cada lado de la línea M.
- **Distrofina**, una proteína grande de 427 kDa, que se cree que vincula la laminina, un componente de la lámina externa de la célula muscular, con los filamentos de actina. La falta de esta proteína se asocia con la debilidad muscular progresiva de un trastorno de origen genético conocido como distrofia muscular de Duchenne. La distrofina es codificada por un gen situado en el cromosoma X, lo cual explica por qué sólo los varones sufren la distrofia muscular de Duchenne. El descubrimiento reciente del gen de la distrofina y sus productos ha tenido gran repercusión en la clínica (Recuadro 11.2).

Cuando un músculo se contrae, cada sarcómero se acorta y aumenta de grosor, pero la longitud de los miofilamentos no se modifica.

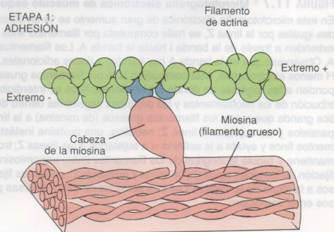
Con el microscopio óptico se comprueba que durante la contracción el sarcómero y la banda I se acortan, mientras que la banda A no modifica su longitud. Para mantener los miofilamentos con una longitud constante, el acortamiento del sarcómero tiene que deberse a un aumento de la superposición de los filamentos finos y gruesos. Esta superposición es bien visible si se comparan microfotografías electrónicas de músculo contraído y músculo relajado. La banda H se hace más angosta porque los filamentos finos la penetran durante la contracción. Estas observaciones indican que durante la contracción los filamentos finos se deslizan sobre los filamentos gruesos.

El ciclo de la contracción

El acortamiento de un músculo comprende ciclos de contracción rápidos que desplazan los filamentos finos a lo largo de los filamentos gruesos. Cada ciclo de contracción se compone de cinco etapas: adhesión, separación, flexión, generación de fuerza y readhesión.

La adhesión es la etapa inicial del ciclo de contracción, en la cual la cabeza de la miosina está fuertemente unida a la molécula de actina del filamento fino.

Al comienzo del ciclo de contracción la cabeza de la miosina está fuertemente unida a la molécula de actina del filamento fino y no hay ATP. Esta disposición se conoce como **configuración de rigidez**. El endurecimiento y la rigidez musculares que comienzan en el momento de la muerte son el producto de la falta de ATP y este fenómeno recibe el nombre de **rigidez cadavérica** (en latín, rigor mortis). En un músculo en contracción activa esta etapa finaliza con la fijación de ATP a la cabeza de la miosina.





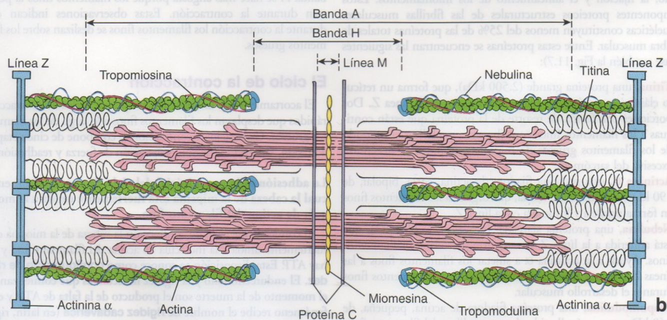


FIGURA 11.7 • Microfotografía electrónica de músculo esquelético y diagrama de la estructura molecular de un sarcómero. a. En esta microfotografía electrónica de gran aumento se ve un corte longitudinal de las miofibrillas. La banda I, que está dividida en dos mitades iguales por la línea Z, se halla compuesta por filamentos finos (de actina) apenas visibles. Éstos se encuentran fijados a la línea Z y se extienden a través de la banda I hacia la banda A. Los filamentos gruesos, compuestos de miosina, ocupan toda la longitud de la banda A. Obsérvese que en la banda A hay bandas y líneas adicionales. Una de ellas, la línea M, está en el medio de la banda A; otra, la banda H menos electrodensa, está compuesta sólo por filamentos gruesos. Las partes laterales de la banda A son más electrodensas y corresponden a las regiones en donde los filamentos finos se interdigitan con los filamentos gruesos. 35.000 ×. **b.** Diagrama que ilustra la distribución de los miofilamentos y las proteínas accesorias dentro de un sarcómero. Las proteínas accesorias son: titina, una molécula elástica grande que sujeta los filamentos gruesos (de miosina) a la línea Z; actinina α, que organiza los filamentos finos (de actina) en haces paralelos y los sujeta a la línea Z; nebulina, una proteína inelástica alargada unida a las líneas Z que se enrosca alrededor de los filamentos finos y ayuda a la actinina α a sujetarlos a las líneas Z; tropomodulina, una proteína de coronación (de casquete) de la actina que mantiene y regula la longitud de los filamentos finos; tropomiosina, que estabiliza los filamentos finos y, junto con la troponina, regula la fijación de los iones calcio; miomesina y proteínas C, proteínas fijadoras de miosina que mantienen la coincidencia de los filamentos gruesos a la altura de la línea M. Las interacciones de estas diversas proteínas mantienen la alineación precisa de los filamentos finos y gruesos en el sarcómero.

• RECUADRO 11.2 Correlación clínica: distrofia muscular –distrofina y proteínas asociadas–

La **distrofina** es una proteína citoesquelética bastoniforme con una cabeza corta y una cola larga que está ubicada justo debajo de la membrana plasmática de la célula muscular esquelética. En la porción final de la cola se une actina F. Dos grupos de proteínas transmembrana –α- y **β-distroglucanos** y α-, β-, γ- y δ-**sarcoglucanos**– participan en un **complejo distrofina-glucoproteínas** que vincula la distrofina con las proteínas de la matriz extracelular laminina y agrina. Los distroglucanos forman el verdadero enlace entre la distrofina y la laminina; los sarcoglucanos sólo se asocian con los distroglucanos en la membrana. La distribución de la distrofina en las personas sanas se visualiza mediante el uso de métodos de inmunotinción (Fig. F11.2.1).

Varias formas de distrofia muscular se atribuyen a mutaciones de genes individuales codificadores de varias proteínas del complejo distrofina-glucoproteínas. La **distrofia muscular de Duchenne (DMD)** y la **distrofia muscular de Becker (BMD)** se asocian con mutaciones que afectan la expresión de la distrofina (Fig. F11.2.2); diferentes formas de **distrofias musculares de cinturas de los miembros (LGMD)** son causadas por mutaciones en genes hallados en el brazo corto del cromosoma X que codifican los cuatro diferentes sarcoglucanos y otra forma de **distrofia muscular congénita (CMD)** es producida por una mutación en el gen que codifica la cadena α_2 de la laminina muscular. La investigación reciente ha tenido éxito en caracterizar el gen de la distrofina y sus productos. La mayor parte de los casos de DMD se deben a una frecuencia elevada de deleciones génicas que producen desviaciones del marco de lectura y cuya consecuencia es la ausencia de distrofina en las fibras musculares afectadas. Este hallazgo en las personas afectadas abrió el camino para el estudio genético directo y el diagnóstico prenatal.

A causa de su herencia como rasgo recesivo ligado al cromosoma X, la DMD afecta primariamente a niños varones (se calcula una incidencia mundial de 1 en 3.500 niños). La distrofia muscular de Duchenne comienza entre los 3 y los 5 años de vida y progresa con rapidez. La mayoría de los niños pierden la capacidad para caminar a los 12 años y a los 20 necesitan respiración asistida para sobrevivir. La distrofia muscular de Becker es semejante a la de Duchenne excepto que progresa con un ritmo mucho más lento. Los síntomas suelen aparecer más o menos a los 12 años y el promedio de la edad en que se pierde la capacidad para caminar está entre los 25 y los 30 años. Hasta el momento no hay cura para las distrofias musculares y el objetivo de los tratamientos disponibles es controlar los síntomas para mejorar la calidad de vida. Los esfuerzos mayores de la investigación tienen por objetivo la implementación de la terapia génica en el tratamiento de los pacientes afectados. Un método conduciría al reemplazo de los genes de distrofina defectuosos en las células musculares. Para lograr esta meta necesitan desarrollarse formas de virus de ingeniería especializada que puedan transportar genes "normales", infectar las células musculares e inducir la expresión de distrofina en las células. El otro método que podría intentarse es el trasplante de células (madre musculares) satélite "sanas" que puedan dividirse y diferenciarse en células musculares normales. El tratamiento con células madre se ha probado en animales de laboratorio y ha tenido resultados prometedores.

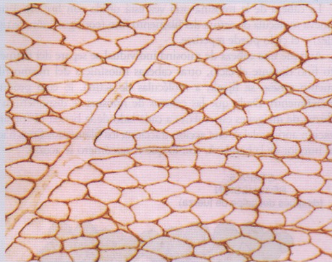


FIGURA F11.2.1 • Distribución de la distrofina en el músculo esquelético humano. Este corte transversal de fibras musculares esqueléticas de una persona sana se inmunotiñó con anticuerpo policlonal de cabra específico contra distrofina mediante el uso del método de inmunoperoxidasa. Dado que la distrofina y los complejos distrofina-glucoproteínas asociados vinculan el citoesqueleto de la célula muscular con la matriz extracelular circundante a través de la membrana plasmática, la detección de la distrofina delinea el sarcolema. Obsérvese la regularidad de la forma de las células musculares esqueléticas y del patrón de distribución de la distrofina. 480 × (gentileza del Dr. Andrew G. Engel).

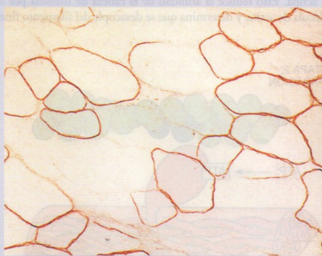
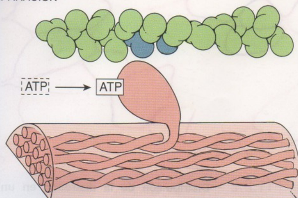


FIGURA F11.2.2 • Distribución de la distrofina en un paciente con distrofia muscular de Duchenne (DMD). Este corte transversal de músculo esquelético se obtuvo de un paciente con diagnóstico de DMD. El material se preparó del mismo modo que el de la Figura F11.2.1. Compárese el patrón y la intensidad de la distribución de la distrofina en las fibras musculares afectadas y en las células musculares de la persona sana. Este músculo muestra signos de hipertrofia. En algunas células no se expresa nada de distrofina, mientras que en otras la proteína todavía se expresa en forma variable. 480 × (gentileza del Dr. Andrew G. Engel).

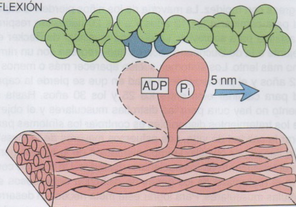
La separación es la segunda etapa del ciclo, en la cual la cabeza de la miosina se desacopla del filamento fino.

En esta etapa del ciclo de contracción el ATP se une a la cabeza de la miosina e induce cambios de conformación del sitio de unión a la actina. Esto reduce la afinidad de la cabeza de miosina por la molécula de actina y determina que se desacople del filamento fino.



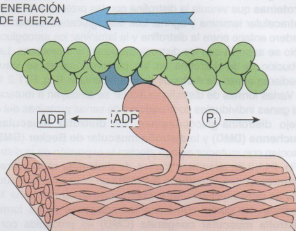
La flexión es la tercera etapa del ciclo en la cual la cabeza de la miosina, como consecuencia de la hidrólisis de ATP, avanza una distancia corta en relación con el filamento fino.

El sitio de fijación de ATP de la cabeza de la miosina sufre cambios de conformación adicionales que hacen que ésta se flexione. Este movimiento es iniciado por la escisión del ATP en adenosina difosfato (ADP) y fosfato inorgánico; ambos productos de hidrólisis, no obstante, permanecen unidos a la cabeza de la miosina. En esta etapa del ciclo el desplazamiento lineal de la cabeza de la miosina en relación con el filamento fino es de unos 5 nm.



La generación de fuerza es la cuarta etapa del ciclo en la cual la cabeza de la miosina libera el fosfato inorgánico y ocurre el golpe de fuerza.

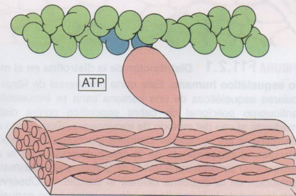
La cabeza de la miosina se une débilmente a su nuevo sitio de unión en la molécula de actina contigua del filamento fino, lo cual causa la liberación del fosfato inorgánico. Esta liberación tiene dos efectos. Primero, la afinidad de la fijación entre la cabeza de la miosina y su nuevo sitio de unión aumenta. Segundo, la cabeza de la miosina genera una fuerza conforme retorna a su posición no flexionada original. En consecuencia, cuando la cabeza de la miosina se endereza impulsa el movimiento del filamento fino a lo largo del filamento grueso. Éste es el **"golpe de fuerza"** del ciclo. Durante esta etapa el ADP se separa de la cabeza de la miosina.



La readhesión es la quinta y última etapa del ciclo en la cual la cabeza de la miosina se une con firmeza a una nueva molécula de actina.

La cabeza de la miosina otra vez está unida con firmeza a una nueva molécula de actina del filamento fino (configuración de rigidez) y el ciclo puede repetirse.

Aunque una cabeza de miosina individual se separe del filamento fino durante el ciclo, otras cabezas miosínicas del mismo filamento grueso se fijarán a moléculas de actina, lo cual produce movimiento. Dado que las cabezas de miosina se disponen en la forma de imágenes especulares a cada lado de la banda H (organización antiparalela), esta acción tracciona los filamentos finos hacia el interior de la banda A, con lo que el sarcómero se acorta.



En la regulación de la contracción intervienen el Ca^{2+}, el retículo sarcoplasmático y el sistema de túbulos transversos.

Para la reacción entre la miosina y la actina tiene que haber Ca^{2+} disponible. Luego de la contracción, el Ca^{2+} debe ser eliminado. Esta rápida entrega y eliminación del Ca^{2+} se consigue por la acción combinada del retículo sarcoplasmático y el sistema de túbulos transversos.

El **retículo sarcoplasmático** está organizado como una serie de redes repetidas alrededor de las miofibrillas. Cada red del retículo se extiende desde una unión A-I hasta la siguiente dentro de un sarcómero. La red contigua de retículo sarcoplasmático continúa desde la unión A-I hasta la siguiente en el sarcómero contiguo. Por consiguiente, una red de retículo sarcoplasmático rodea la banda A y la red contigua rodea la banda I (Fig. 11.8). En el sitio donde las dos redes se encuentran, a la altura de la unión entre las bandas A e I, el retículo sarcoplasmático forma un conducto anular de configuración apenas más regular llamado **saco** o **cisterna terminal**. Las cisternas terminales sirven como reservorios de Ca^{2+}. Para liberar el Ca^{2+} hacia el sarcoplasma, la membrana de las cisternas terminales contiene una abundancia de **canales con compuerta para la liberación de Ca^{2+}**. Alrededor de las miofibrillas y en asociación con el retículo sarcoplasmático también hay una gran cantidad de mitocondrias y gránulos de glucógeno; ambos sirven para proveer la energía necesaria para las reacciones que intervienen en la contracción.

El **sistema de túbulos transversos** o **sistema T** consiste en numerosas invaginaciones tubulares de la membrana plasmática; cada una recibe el nombre de **túbulo T**. Los túbulos T penetran en todos los niveles de la fibra muscular y se ubican entre cisternas terminales contiguas a la altura de las uniones A-I (véase la Fig. 11.8). Contienen **proteínas sensoras de voltaje**, canales transmembrana sensibles a la despolarización, que se activan cuando la membrana plasmática se despolariza. Los cambios de conformación de estas proteínas afectan de modo directo los canales con compuerta para la liberación del Ca^{2+} ubicados en la membrana plasmática contigua de las cisternas terminales. El complejo formado por un túbulo T y las dos cisternas terminales adyacentes se denomina **tríada**.

La despolarización de la membrana del túbulo T desencadena la liberación de Ca^{2+} desde las cisternas terminales para iniciar la contracción muscular.

Cuando llega un impulso nervioso a la unión neuromuscular, la liberación del neurotransmisor (acetilcolina) desde la terminación nerviosa desencadena una despolarización focalizada de la membrana plasmática de la célula muscular. La despolarización, a su vez, determina que se abran **canales de Na^{+} activados por voltaje** en la membrana plasmática, lo cual permite la entrada de iones Na^{+} desde el espacio extracelular hacia el interior de la célula muscular. La entrada del Na^{+} produce una despolarización generalizada que se extiende con rapidez por toda la membrana plasmática de la fibra muscular. Cuando la despolarización encuentra el orificio del túbulo T es transmitida por las membranas del sistema T hasta las pro-

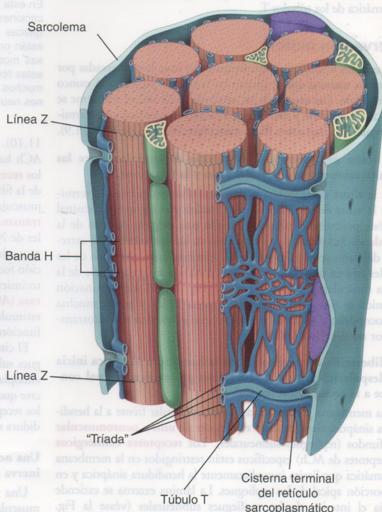


FIGURA 11.8 • Diagrama de la organización de la fibra muscular estriada. Este diagrama ilustra la organización del retículo sarcoplasmático y su relación con las miofibrillas. Obsérvese que en las fibras musculares estriadas a cada sarcómero le corresponden dos túbulos transversos (T). Cada túbulo T está ubicado a la altura de la unión entre la banda A y la banda I y se forma como una invaginación del sarcolema de la célula muscular estriada. Está asociado con dos cisternas terminales del retículo sarcoplasmático que rodea cada miofibrilla, de manera que queda una cisterna a cada lado del túbulo T. La estructura triple que se ve en los cortes transversales, en donde hay dos cisternas terminales a los lados de un túbulo transverso que coincide con la unión entre una banda A y una banda I, se denomina *tríada*. La despolarización de la membrana del túbulo T inicia la liberación de iones calcio desde el retículo sarcoplasmático y al final desencadena la contracción muscular.

fundidades de la célula. Las cargas eléctricas activan **proteínas sensoras de voltaje** ubicadas en la membrana del túbulo T. Estas proteínas tienen las propiedades estructurales y funcionales de canales de Ca^{2+}. Durante la despolarización de la fibra muscular esquelética, la activación breve de estos sensores no basta para abrir los canales de Ca^{2+}. Por consiguiente, no ocurre el transporte del Ca^{2+} desde la luz del túbulo T hacia el sarcoplasma y no es indispensable para desencadenar el ciclo de la contracción. En cambio, la activación de estos sensores abre **canales con compuerta para la liberación de Ca^{2+}** en los sacos terminales contiguos del retículo sarcoplasmático, lo cual causa la liberación rápida y masiva de Ca^{2+} hacia el sarcoplasma. El aumento de la concentración del Ca^{2+} en el sarcoplasma inicia la contracción de las miofibrillas al unirse a la porción TnC del complejo de troponina en los filamentos finos (véase la p. 316). El cambio de la conformación molecular de la TnC hace que la TnI se disocie de las moléculas de actina, esto permite que el complejo de troponina deje al descubierto los sitios de unión para la miosina en las moléculas de actina. Las cabezas de la miosina ahora tienen libertad para interaccionar con las moléculas de actina para iniciar el ciclo de la contracción muscular.

Al mismo tiempo, una **bomba de Ca^{2+} (ATPasa activada por calcio)** en la membrana del retículo sarcoplasmático transporta el catión de retorno hacia el interior de las cisternas terminales. La concentración de Ca^{2+} de reposo se restablece en el citosol en menos de 30 milisegundos. Esta restauración de la concentración cálcica de reposo cerca de los miofilamentos normalmente determina el cese de la contracción. Sin embargo, la contracción continuará mientras los impulsos nerviosos sigan despolarizando la membrana plasmática de los túbulos T.

Inervación motora

Las fibras musculares esqueléticas están muy bien inervadas por neuronas motoras que se ubican en la médula espinal o el tronco del encéfalo. Los axones de las neuronas se ramifican conforme se acercan al músculo y dan origen a ramitos o ramificaciones terminales que finalizan sobre fibras musculares individuales (Fig. 11.9).

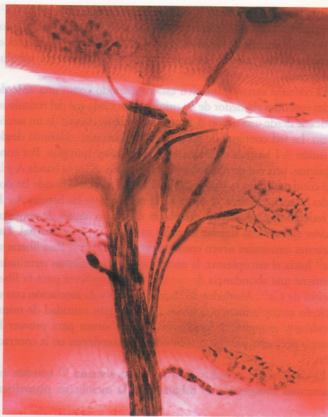


FIGURA 11.9 • **Microfotografía de uniones neuromusculares.** En esta impregnación argéntica se ve un nervio motor y sus ramificaciones terminales que finalizan en las uniones neuromusculares (placas motoras terminales). Las fibras musculares esqueléticas están orientadas horizontalmente en el campo y las fibras nerviosas motoras las cruzan en forma perpendicular. Obsérvese que estas fibras distalmente pierden su vaina de mielina y se dividen en muchos engrosamientos pequeños para formar un cúmulo de uniones neuromusculares. 620 ×.

La unión neuromuscular es el sitio de contacto entre las ramificaciones terminales del axón y la fibra muscular.

A la altura de la **unión neuromuscular** (placa motora terminal) la vaina de mielina del axón finaliza y el segmento terminal de éste permanece cubierto por sólo una delgada porción de la **célula de Schwann** (**lemocito**) con su lámina externa. El extremo del axón se ramifica en varias terminaciones, cada una de las cuales está en una depresión poco profunda en la superficie de la fibra muscular, la región receptora (Fig. 11.10). La terminación axónica es una estructura presináptica típica y posee muchas mitocondrias y vesículas sinápticas que contienen el neurotransmisor **acetilcolina (ACh)**.

La liberación de acetilcolina en la hendidura sináptica inicia la despolarización de la membrana plasmática, lo cual conduce a la contracción muscular.

La membrana plasmática de la fibra muscular frente a la hendidura sináptica tiene muchos **repliegues de unión neuromuscular** profundos (repliegues subneurales). Los **receptores colinérgicos** (receptores de ACh) específicos están restringidos en la membrana plasmática que limita inmediatamente la hendidura sináptica y en la porción apical de los repliegues. La lámina externa se extiende hacia el interior de los repliegues subneurales (véase la Fig. 11.10). Las vesículas sinápticas de la terminación axónica liberan ACh hacia la hendidura y el neurotransmisor entonces se fija a los **receptores colinérgicos nicotínicos** situados en el sarcolema de la fibra muscular estriada. El receptor nicotínico de las células musculares estriadas es un **canal de Na^+ activado por neurotransmisor**. La fijación de la ACh determina la apertura de canales de Na^+, con lo que se produce la entrada de Na^+ en la célula muscular estriada. La entrada del catión causa una despolarización focalizada de la membrana, que a su vez conduce a los acontecimientos descritos antes. Una enzima llamada **acetilcolinesterasa (AChE)** degrada rápidamente la acetilcolina para impedir la estimulación continua. Para una descripción más detallada de la función de la ACh véase el Capítulo 12.

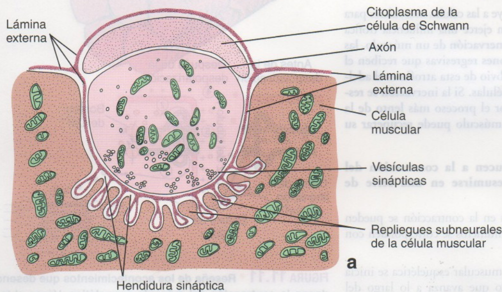
El citoplasma de la fibra muscular que está debajo de los repliegues subneurales contiene núcleos, muchas mitocondrias, retículo endoplasmático rugoso (RER), ribosomas libres y glucógeno. Se cree que estos orgánulos citoplasmáticos participan en la síntesis de los receptores acetilcolínicos específicos de la membrana de la hendidura sináptica y en la síntesis de la acetilcolinesterasa.

Una neurona junto con las fibras musculares específicas que inerva recibe el nombre de unidad motora.

Una sola neurona puede inervar desde unas cuantas fibras musculares a un centenar o más. Los músculos capaces de reali-

• RECUADRO 11.3 Consideraciones funcionales: modelo del deslizamiento de los filamentos

El **modelo del deslizamiento de los filamentos** postula que los movimientos de tipo trinquete de las cabezas de miosina unidas a la actina producen el desplazamiento de los filamentos finos en relación con los filamentos gruesos, lo cual a su vez determina que el sarcómero se acorte. Aunque el modelo del deslizamiento de los filamentos puede explicar la contracción en un solo sarcómero, no puede explicar en forma adecuada el acortamiento de una miofibrilla de una fibra muscular. Es obvio que si el fenómeno recién descrito ocurriese al mismo tiempo en sarcómeros contiguos no podría haber contracción. Se ejercerían fuerzas iguales y opuestas a cada lado de la línea Z y la contracción de cualquier sarcómero dado sería impedida por la contracción de sus dos vecinos seriales inmediatos. Estudios recientes con fotografía ultrarrápida han demostrado que hay un pequeñísimo retraso temporal entre la contracción de los sarcómeros contiguos, de manera que en realidad en cada miofibrilla y en cada fibra muscular se produce una onda de contracciones sucesivas.



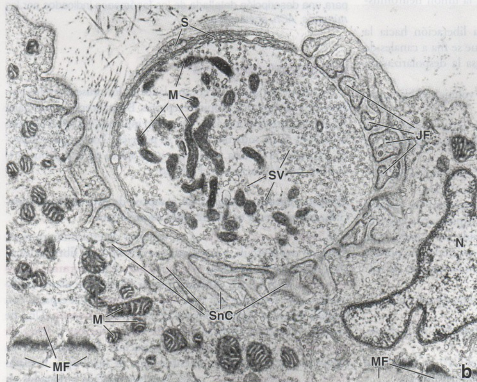


FIGURA 11.10 • Unión neuromuscular. a. Diagrama de una unión neuromuscular. Se muestra un axón que establece sinapsis con una célula muscular. Obsérvese cómo los repliegues subneurales de la célula muscular aumentan la superficie de la hendidura sináptica. La lámina externa se introduce en toda la extensión de la hendidura. El terminal axónico está cubierto por el citoplasma de la célula de Schwann (modificado de Kelly DE, Wood RL, Enders AC, eds. Bailey's Textbook of Microscopic Anatomy. Baltimore: Williams & Wilkins; 1984). **b.** Microfotografía electrónica de una unión neuromuscular en la que se ve el extremo terminal del axón finalizando en la hendidura sináptica de una célula muscular esquelética. El extremo del axón contiene un cúmulo de mitocondrias (*M*) y vesículas sinápticas (*SV*) abundantes. La parte del terminal axónico motor que no entra en contacto con la fibra muscular está cubierta por el citoplasma de una célula de Schwann (*S*) pero no hay mielina. En la fibra muscular son visibles los repliegues del sarcolema (*JF*) y las hendiduras subneurales (*SnC*) entre ellos. La lámina externa de la fibra muscular apenas se ve en las hendiduras subneurales. En la región de la unión neuromuscular también aparecen en la fibra muscular aglomeraciones de mitocondrias (*M*), un núcleo (*N*) y algunas miofibrillas (*MF*). 32.000 × (gentileza del Dr. George D. Pappas).

zar los movimientos más delicados poseen la cantidad más pequeña de fibras musculares por neurona motora en sus unidades motoras. Por ejemplo, en los músculos extrínsecos del ojo la proporción de inervación es de alrededor de una neurona por cada tres fibras musculares; en los músculos posturales del dorso una sola neurona puede inervar centenares de fibras musculares.

La índole de la contracción muscular está determinada por la cantidad de terminaciones de neuronas motoras y por la cantidad de fibras musculares de un tipo específico que se despolarizan. Aunque la despolarización de una fibra muscular en una sola unión neuromuscular se caracteriza por un fenómeno de "todo o nada", no todas las terminaciones nerviosas se disparan al mismo tiempo, lo cual permite una respuesta graduada al estímulo contráctil.

La inervación es necesaria para que las células musculares mantengan su integridad estructural.

La neurona motora no sólo instruye a las células musculares para que se contraigan sino que también ejerce una influencia trófica sobre el músculo. **Si se destruye la inervación de un músculo, las células musculares sufren alteraciones regresivas que reciben el nombre de atrofia. El signo más obvio de esta atrofia es el adelgazamiento del músculo y de sus células. Si la inervación se restablece por medio de cirugía o por el proceso más lento de la regeneración nerviosa natural, el músculo puede recuperar su forma y su fuerza normales.**

Los acontecimientos que conducen a la contracción del músculo esquelético pueden resumirse en una serie de pasos.

Los acontecimientos que ocurren en la contracción se pueden resumir de la siguiente manera (los números se corresponden con los de la Fig. 11.11):

1. La contracción de una fibra muscular esquelética se inicia cuando un impulso nervioso que avanza a lo largo del axón de una neurona motora llega a la unión neuromuscular.
2. El impulso nervioso desencadena la liberación hacia la hendidura sináptica de acetilcolina que se fija a canales de Na^+ activados por ACh, lo cual causa la despolarización local del sarcolema.
3. Se abren canales de Na^+ activados por voltaje y el Na^+ entra en la célula.
4. La despolarización se generaliza por toda la membrana plasmática de la célula muscular y continúa a través de las membranas de los túbulos T.
5. Las proteínas sensoras del voltaje en la membrana plasmática de los túbulos T cambian su conformación.
6. A la altura de las tríadas de la célula muscular los túbulos T están en contacto estrecho con las expansiones laterales del retículo sarcoplasmático, en donde los canales con compuerta para la liberación de Ca^{2+} son activados por los cambios de conformación de las proteínas sensoras de voltaje.
7. El Ca^{2+} se libera con rapidez desde el retículo sarcoplasmático hacia el sarcoplasma.
8. El Ca^{2+} se fija a la porción TnC del complejo de la troponina.
9. Se inicia el ciclo de la contracción y el Ca^{2+} es devuelto a las cisternas terminales del retículo sarcoplasmático.

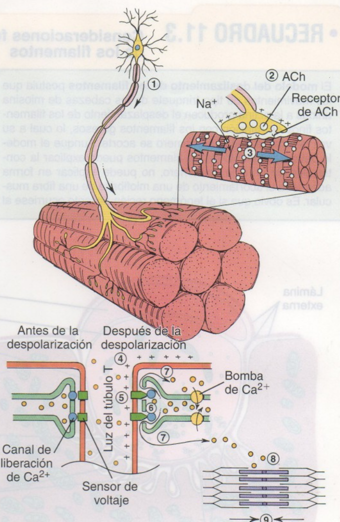


FIGURA 11.11 • Reseña de los acontecimientos que desencadenan la contracción del músculo esquelético. Véase el texto para una descripción detallada de los fenómenos indicados por los *números. ACh*, acetilcolina.

Inervación sensitiva

Los receptores sensitivos encapsulados de los músculos y los tendones son ejemplos de propiorreceptores. Estos receptores son parte del sistema sensitivo somático y proveen información sobre el grado de tensión en un músculo y sobre su posición. Los propiorreceptores informan al sistema nervioso central acerca de la posición y el movimiento del cuerpo en el espacio.

El huso neuromuscular es un receptor de estiramiento especializado que está en el músculo esquelético.

El **huso neuromuscular** es un receptor de estiramiento especializado del músculo compuesto por dos tipos de fibras musculares modificadas llamadas **células fusales** y por **terminaciones nerviosas** (Fig. 11.12). Ambos tipos de fibras musculares modificadas están rodeados por una **cápsula interna**. Un espacio con líquido separa la cápsula interna de la **cápsula externa**. Uno de los tipos de célula fusal, la **fibra de bolsa nuclear** o **fibra de saco nuclear**, contiene una aglomeración de núcleos en su región media expandida, mientras que el otro tipo, llamado **fibra de cadena nuclear**, posee muchos núcleos ordenados en

• RECUADRO 11.4 Correlación clínica: miastenia grave

Durante la función normal, las **moléculas de acetilcolina (ACh)** liberadas en la hendidura sináptica a la altura de la unión neuromuscular se unen a los receptores colinérgicos nicotínicos ubicados en el sarcolema de la célula muscular esquelética. Como se comentó antes en el texto, estos receptores corresponden a *canales de Na^+ activados por neurotransmisor* que controlan la entrada del Na^+ necesario para generar un potencial de acción que conduzca a la iniciación de la contracción muscular. Después de estimular a sus propios receptores las moléculas de ACh son degradadas con rapidez por la enzima *acetilcolinesterasa (AChE)*, que las convierte en ácido acético y colina, la cual es captada por la terminación axónica y se reutiliza para la síntesis de ACh (véase la p. 363).

En la enfermedad denominada **miastenia grave**, los receptores colinérgicos nicotínicos son bloqueados por anticuerpos dirigidos contra la proteína receptora propia. En consecuencia, la miastenia grave es una enfermedad autoinmunitaria causada por una disminución de la cantidad de sitios receptores de ACh funcionales. Además, también ocurren otras anomalías en la hendidura sináptica (p. ej., ensanchamiento de la hendidura, desaparición de los repliegues subneurales), lo cual reduce aún más la eficacia de las fibras musculares. La miastenia grave se caracteriza por una notable debilidad de la respuesta de las fibras musculares ante el estímulo nervioso. Al principio los signos y los síntomas consisten en debilidad de los músculos extrínsecos de los ojos, ptosis palpebral, diplopía (condición de ver dobles los objetos) y debilidad muscular generalizada. Pueden afectarse otros músculos somáticos, incluidos los músculos respiratorios. Conforme la enfermedad progresa, la cantidad de uniones neuromusculares disminuye. Un tratamiento farmacológico eficaz para la miastenia grave es la administración de inhibidores de la AChE. Estos compuestos refuerzan la transmisión neuromuscular porque extienden la permanencia de la ACh liberada en la hendidura sináptica. Además de los inhibidores de la AChE, se utilizan el tratamiento inmunosupresor y la extirpación del timo agrandado (si lo hay) para lentificar la actividad del sistema inmunitario y el ritmo de producción de anticuerpos contra los receptores de ACh.

una hilera. El huso neuromuscular transmite información acerca del grado de estiramiento de un músculo. Las **fibras nerviosas sensitivas (aferentes, Ia)** que transmiten la información desde el huso neuromuscular poseen terminaciones que rodean en espiral las regiones medias de ambos tipos de células fusales. Además, las células fusales reciben inervación motora (eferente) desde la médula espinal y el encéfalo a través de **fibras nerviosas (eferentes) γ**, que se cree que regulan la sensibilidad del receptor de estiramiento. Cuando el músculo esquelético se estira las terminaciones nerviosas de los nervios sensitivos se activan y envían sus impulsos al sistema nervioso central, el cual a su vez modula la actividad de las neuronas motoras que inervan ese músculo particular.

Estudios recientes de tiempo real con tomografía computarizada (CT) de músculo vivo en diferentes estados de contracción indican que los husos neuromusculares también representarían los ejes de unidades funcionales en los músculos esqueléticos grandes. Estas unidades funcionales regulan en forma precisa la contracción de partes del músculo al crear "puntos de fijación" dentro de la sustancia muscular.

En los tendones de los músculos hay receptores encapsulados semejantes, los **órganos tendinosos de Golgi**, que responden al aumento de la tensión muscular. Estos receptores sólo contienen **fibras nerviosas sensitivas (aferentes, Ib)** y verifican que la tensión de los músculos (o la fuerza de la contracción) se mantenga dentro de un espectro óptimo.

Histogénesis, reparación, curación y renovación

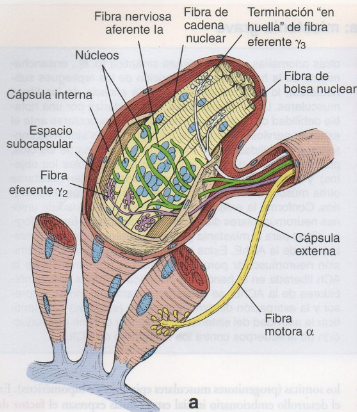
El desarrollo del linaje de células madre miógenas depende de la expresión de diversos factores reguladores miógenos.

Los **mioblastos** derivan de una población autorrenovable de células madre miógenas multipotenciales que se originan en el embrión a la altura del mesodermo paraaxial no segmentado (progenitores musculares craneales) o del mesodermo segmentado de los somitas (progenitores musculares epiméricos e hipoméricos). En el desarrollo embrionario inicial estas células expresan el **factor de transcripción MyoD** que, junto con otros factores reguladores miógenos (MRF), cumple un papel fundamental en la activación de la expresión de genes específicos de músculo y en la diferenciación de todos los linajes musculares esqueléticos. La expresión del **gen de la miostatina** que conduce a la síntesis de **miostatina**, una proteína reguladora negativa de 26 kDa perteneciente a la superfamilia proteica BMP/TGF-β (proteína morfógena ósea/factor de crecimiento transformante β), logra un efecto equilibrante sobre el desarrollo del músculo esquelético. La miostatina ejerce un efecto inhibidor sobre el crecimiento y la diferenciación musculares. Se cree que el MyoD preferentemente estimula la expresión del gen de la miostatina y controla la miogénesis no sólo durante los períodos embrionario y fetal sino también en las etapas posnatales del desarrollo. **Los fenotipos hipermusculares que se verifican con la inactivación del gen de la miostatina en los animales y en los seres humanos han confirmado la función de la miostatina como reguladora negativa del desarrollo del músculo esquelético. Los estudios experimentales han demostrado que la masa muscular aumenta mediante la inhibición de la miostatina y la vía de señalización de la miostatina podría ser un poderoso punto de intervención terapéutica en el tratamiento de las enfermedades con atrofia de los músculos como la distrofia muscular, la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), el sida y el cáncer. La manipulación farmacológica de la expresión de la miostatina también podría conducir al desarrollo de nuevos métodos terapéuticos en una gran variedad de patologías musculoesqueléticas.**

Las células progenitoras de las fibras musculares esqueléticas se diferencian en mioblastos iniciales y avanzados.

El músculo en desarrollo contiene dos tipos de mioblastos:

- Los **mioblastos iniciales** o **tempranos** están encargados de formar los **miotubos primarios**, estructuras similares a cadenas que



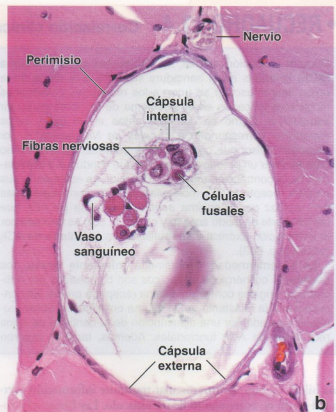


FIGURA 11.12 • **Huso neuromuscular. a.** Diagrama esquemático de un huso neuromuscular. El diámetro del huso aparece expandido para ilustrar los detalles estructurales. Cada huso contiene unas dos a cuatro fibras de bolsa nuclear y seis a ocho fibras de cadena nuclear. En las fibras de bolsa nuclear los núcleos de la fibra muscular están aglomerados en la región expandida central de la célula, de ahí el nombre de *bolsa*. En cambio, los núcleos concentrados en la región central de la fibra de cadena nuclear están ordenados en hilera. Las células de los husos neuromusculares están inervadas por fibras nerviosas aferentes Ia (sensitivas) y eferentes γ (motoras). Las fibras nerviosas aferentes responden al estiramiento muscular excesivo, que a su vez inhibe la estimulación motora somática del músculo. Las fibras nerviosas eferentes regulan la sensibilidad de las terminaciones aferentes del huso neuromuscular. **b.** Microfotografía de un corte transversal de un huso neuromuscular que muestra dos haces de células fusales en el receptor encapsulado con contenido de líquido. En un haz varias células fusales se han seccionado a la altura de sus núcleos. Una cápsula interna rodea las células fusales. La cápsula externa del huso neuromuscular y el perimisio contiguo se ven como el pálido límite biestratificado del receptor. Justo por encima del huso neuromuscular y fuera de él hay un nervio que podría estar inervándolo. En este corte teñido con H-E no se pueden distinguir los varios tipos de nervios asociados con las células fusales ni tampoco los tipos de células fusales. Cerca de uno de los haces de células fusales hay un vaso sanguíneo de pequeño calibre. El material floculento encerrado por la cápsula consiste en glucoproteínas y proteoglucanos precipitados del líquido que estaba dentro del huso antes de la fijación. 550 ×.

se extienden entre los tendones del músculo en desarrollo. Los miotubos primarios se forman por la fusión casi sincrónica de mioblastos iniciales. Los miotubos sufren una diferenciación adicional para convertirse en fibras musculares esqueléticas maduras. Cuando se examinan con el microscopio óptico, los miotubos primarios exhiben una cadena de núcleos centrales múltiples rodeados por miofilamentos.

- Los **mioblastos avanzados** o **tardíos** dan origen a los **miotubos secundarios**, que se forman en la región inervada del músculo en desarrollo donde los miotubos tienen contacto directo con las terminaciones nerviosas. Los miotubos secundarios continúan creciendo porque se les fusionan secuencialmente nuevos mioblastos en posiciones aleatorias en toda su longitud. Los miotubos secundarios se caracterizan por un diámetro menor, núcleos más separados entre sí y una cantidad mayor de miofilamentos (Fig. 11.13). En la fibra muscular multinucleada madura, todos los núcleos están en el sarcoplasma periférico, justo debajo de la membrana plasmática.

Algunos de los núcleos que parecen pertenecer a la fibra muscular esquelética en realidad son núcleos de células satélite.

Las **células satélite** se interponen entre la membrana plasmática de la fibra muscular y su lámina externa. Son células pequeñas con citoplasma escaso. Con el microscopio óptico el citoplasma se confunde con el sarcoplasma de la célula muscular, lo cual dificulta su identificación. Cada célula satélite tiene un solo núcleo con una red cromatínica más gruesa y más densa que la de los núcleos de las células musculares. Las células satélite son la causa de la capacidad de regeneración del músculo esquelético, pero ésta es limitada. Estos **precursores miógenos de las células musculares** normalmente están latentes y no expresan factores reguladores miógenos (MRF). Sin embargo, después de la

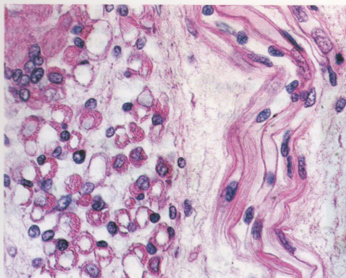


FIGURA 11.13 • **Microfotografía de miotubos de músculo esquelético en desarrollo.** Esta microfotografía muestra un corte transversal (a la *izquierda*) y un corte longitudinal (a la *derecha*) de fibras musculares esqueléticas en desarrollo en la etapa de miotubos secundarios. Estos miotubos se forman por la fusión secuencial de mioblastos para producir estructuras tubulares alargadas. Obsérvese que los miotubos tienen un diámetro pequeño y núcleos centrales bien separados que son desplazados gradualmente hacia la periferia celular por la gran cantidad de miofilamentos de síntesis reciente. En la fibra muscular multinucleada madura (arriba, a la *izquierda*) todos los núcleos están ubicados en el sarcoplasma periférico, justo debajo de la membrana plasmática (sarcolema). 220 ×.

lesión del tejido muscular algunas células satélite se activan, reingresan en el ciclo celular, comienzan a expresar MRF y proliferan para originar mioblastos nuevos. Mientras la lámina externa permanezca intacta, los mioblastos se fusionan dentro de ella para formar miotubos que luego maduran hasta convertirse en una fibra nueva. Por el contrario, si la lámina externa se destruye, los fibroblastos reparan el sitio lesionado con la ulterior aparición de tejido cicatrizal.

Las distrofias musculares se caracterizan por degeneración progresiva de las fibras musculares esqueléticas, lo cual impone una exigencia constante a las células satélite para que reemplacen las fibras que se han degenerado. Al final, el fondo común de células satélite se agota. Datos experimentales nuevos indican que durante este proceso otras células miógenas adicionales se reclutan de la médula ósea y suplementan las células satélite disponibles. Sin embargo, el ritmo de degeneración supera el ritmo de regeneración, cuya consecuencia es la pérdida de la función muscular. Una futura estrategia terapéutica para las distrofias musculares podría comprender el trasplante de células satélite o de sus equivalentes miógenos medulares óseos en el músculo afectado.

MÚSCULO CARDÍACO

El **músculo cardíaco** posee los mismos tipos y la misma organización de filamentos contráctiles que el músculo esquelético. En consecuencia, las células musculares cardíacas y las fibras que forman tienen estriaciones transversales que son evidentes en los cortes histológicos de rutina. Además, las fibras musculares cardíacas exhiben bandas cruzadas bien teñidas, llamadas **discos intercalares**, que atraviesan las fibras en forma lineal o con frecuencia de un modo que semeja las contrahuellas en una escalera (Fig. 11.14 y Lámina 24, p. 346). Los discos intercalares son sitios de adhesión muy especializados entre células contiguas. Esta adhesión célula-célula lineal de las células musculares cardíacas produce "fibras" de longitud variable. Por ende, a diferencia de las fibras musculares estriadas esqueléticas y viscerales que son células individuales multinucleadas, las fibras musculares cardíacas están compuestas por muchas células cilíndricas unidas extremo con extremo. Asimismo, algunas células musculares cardíacas en una fibra pueden unirse a dos células o más a través de discos intercalares para formar una fibra ramificada.

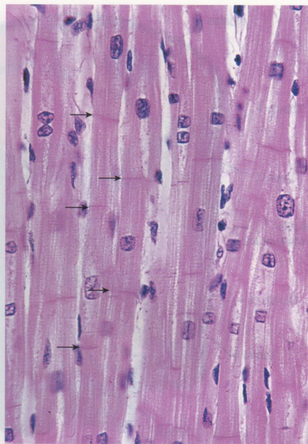


FIGURA 11.14 • **Microfotografía de músculo cardíaco en corte longitudinal.** Las *flechas* señalan los discos intercalares. Estos discos son uniones intercelulares especializadas entre las células musculares cardíacas. Obsérvese también la clara ramificación de las fibras musculares. 360 ×.

Estructura del músculo cardíaco

El núcleo de la célula muscular cardíaca está en el centro de la célula.

La ubicación central del núcleo en la célula muscular cardíaca es una característica que ayuda a distinguirlas de las fibras musculares esqueléticas multinucleadas, cuyos núcleos son subsarcolémicos. Con el microscopio electrónico de transmisión (MET) se ve que las miofibrillas de las células musculares cardíacas se separan para rodear el núcleo y así delimitan una región yuxtanuclear bicónica

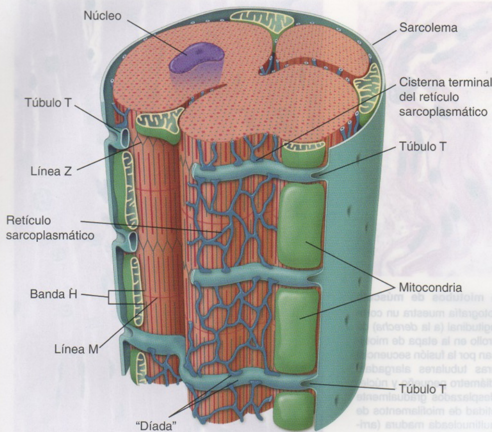


FIGURA 11.15 • Diagrama de la organización de la fibra muscular cardíaca. Los túbulos T del músculo cardíaco son mucho más grandes que los del músculo esquelético y llevan una cubierta de material de lámina externa hacia el interior de la célula. También son diferentes porque están ubicados a la altura de los discos Z. La porción del retículo endoplasmático contigua al túbulo T no aparece en la forma de cisternas dilatadas sino que más bien se organiza como una red anastomosada.

en donde se concentran los orgánulos celulares. Esta región posee mitocondrias abundantes y contiene el aparato de Golgi, gránulos del pigmento lipofuscina y glucógeno. En las aurículas del corazón los **gránulos atriales**, que miden de 0,3 a 0,4 µm de diámetro, también están concentrados en el citoplasma yuxtanuclear. Estos gránulos contienen dos hormonas polipeptídicas: el **factor natriurético atrial (ANF)** [lat. *natrium*, sodio] y el **factor natriurético encefálico (BNF)**. Ambas hormonas son diuréticas y afectan la excreción urinaria del sodio. Inhiben la secreción de renina por el riñón y la secreción de aldosterona por la corteza suprarrenal. También inhiben las contracciones del músculo liso vascular. En la insuficiencia cardíaca congestiva la concentración del BNF circulante se incrementa.

Junto a cada miofibrilla hay abundantes mitocondrias grandes y depósitos de glucógeno.

Además de las mitocondrias yuxtanucleares, las células musculares cardíacas tienen mitocondrias voluminosas muy apretadas entre las miofibrillas. Estas mitocondrias grandes con frecuencia se extienden en toda la longitud de un sarcómero y contienen numerosas crestas muy juntas (Fig. 11.15). Entre las miofibrillas también hay aglomeraciones de gránulos de glucógeno. Así, las estructuras que almacenan energía (gránulos de glucógeno) y las estructuras que liberan y recapturan energía (mitocondrias) están ubicadas junto a las estructuras (miofibrillas) que usan la energía para impulsar la contracción.

Los discos intercalares son uniones entre células musculares cardíacas.

Como ya se mencionó, el **disco intercalar** representa el sitio de adhesión entre células musculares cardíacas. Con el microscopio óptico, el disco aparece como una estructura lineal densa que tiene una orientación transversal con respecto a la fibra muscular. A menudo consiste en segmentos cortos dispuestos como los peldaños de una escalera (Fig. 11.16). Cuando el sitio del disco intercalar se examina con el MET, la estructura de tinción intensa visible en la microscopia óptica puede atribuirse a un **componente transversal** que cruza las fibras en ángulo recto con respecto a las miofibrillas. El componente transversal es análogo a las contrahuellas de los escalones en una escalera. Un **componente lateral** (no visible con el microscopio óptico) ocupa una serie de superficies perpendiculares al componente transversal y se ubica paralelo a las miofibrillas. El componente lateral es análogo a las huellas de los escalones de una escalera. Ambos componentes del disco intercalar contienen uniones célula-célula especializadas entre células musculares cardíacas contiguas:

- **Fascia adherens** (unión adherente), que forma el constituyente principal del componente transversal del disco intercalar y es la causa de que éste se vea en los preparados de rutina teñidos con H-E. Sostiene las células musculares cardíacas por sus extremos para formar la fibra muscular cardíaca funcional (véase la Fig. 5.20, p. 131). Siempre aparece como un límite transversal entre las células musculares cardíacas. El MET permite comprobar que en el espacio intercelular entre las células contiguas hay un material electrodenso semejante al hallado en la zonula adherens de los epitelios. La fascia adherens sirve como el sitio en el que los filamentos finos del sarcómero terminal se fijan

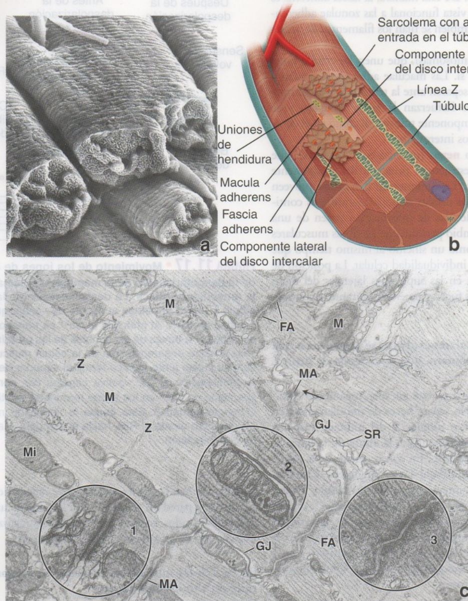


FIGURA 11.16 • **Estructura de la fibra muscular cardíaca. a.** Esta microfotografía electrónica de barrido muestra tejido muscular cardíaco obtenido del ventrículo derecho de un simio. La muestra sumergida en hidróxido de sodio se sometió a ultrasonido, lo cual produjo la digestión de las fibras colágenas y la separación de los miocitos cardíacos a la altura de los discos intercalares. Obsérvense el patrón de ramificación de los miocitos y los componentes transversal y lateral bien visibles del disco intercalar. 32.000 × (Zhang L, Ina K, Kitamura H, Campbell GR, Shimada T. The intercalated discs of monkey myocardial cells and Purkinje fibers as revealed by scanning electron microscopy. Arch Histol Cytol 1996; 59:453-65. Reproducido con autorización). **b.** Esquema tridimensional de un disco intercalar, que es un sitio de adhesión muy especializado entre células musculares cardíacas contiguas. El disco intercalar está formado por un componente transversal que cruza las fibras en ángulo recto con respecto a la miofibrillas (un análogo de las contrahuellas de los escalones de una escalera) y un componente lateral que ocupa una serie de superficies perpendiculares al componente transversal y paralelas a las miofibrillas (un análogo de las huellas de los escalones de una escalera). La fascia adherens es el constituyente principal del componente transversal. Sostiene las células musculares cardíacas por sus extremos y sirve como sitio de fijación para los filamentos finos. Las maculae adherentes refuerzan la fascia adherens y también se encuentran en el componente lateral. Las uniones de hendidura (nexos) están sólo en el componente lateral del disco intercalar. **c.** En esta microfotografía electrónica se ven porciones de dos células musculares cardíacas unidas por un disco intercalar. La línea de unión entre las dos células adopta un curso escaleriforme irregular con varios giros en ángulo casi recto. En su trayecto se distinguen las diferentes partes del disco intercalar. Éstas son los componentes transversales (fascia adherens y maculae adherentes) y los componentes laterales (uniones de hendidura y maculae adherentes). La macula adherens (*MA*) aparece ampliada en el **detalle 1** (62.000 ×). La fascia adherens (*FA*) es más extensa que la macula adherens y está distribuida en una superficie mayor de límites irregulares. La fascia adherens aparece ampliada en el **detalle 3** (62.000 ×). La fascia adherens del disco intercalar es un equivalente de la zonula adherens de otros tejidos. La unión de hendidura (*GJ*) aparece ampliada en el **detalle 2** (62.000 ×). También se ven otras estructuras típicas de la célula muscular cardíaca: mitocondrias (*Mi*), retículo sarcoplasmático (*SR*) y los componentes del sarcómero, incluidas las líneas Z (*Z*), las líneas M (*M*) y los miofilamentos. Este espécimen particular está en un estado muy contraído y, en consecuencia, la banda I casi no se ve. 30.000 ×.

a la membrana plasmática. De esta manera, la fascia adherens es similar desde el punto de vista funcional a las zonulae adherentes epiteliales, en donde también se fijan los filamentos de actina del velo terminal.

- **Maculae adherentes** (desmosomas), que unen las células musculares individuales entre sí. Las maculae adherentes ayudan a impedir que las células se separen ante la tensión de las contracciones regulares repetidas. Refuerzan la fascia adherens y se encuentran tanto en el componente transversal como en el componente lateral de los discos intercalares.
- **Uniones de hendidura** o **nexos** (uniones comunicantes), que constituyen el elemento estructural principal del componente lateral del disco intercalar. Las uniones de hendidura proveen continuidad iónica entre las células musculares cardíacas contiguas y así dejan que moléculas de información pasen de una célula a otra. Este intercambio permite que las fibras musculares cardíacas se comporten como un sincitio al mismo tiempo que retienen la integridad y la individualidad celular. La posición de las uniones de hendidura en las superficies laterales del disco intercalar las protege de las fuerzas generadas durante la contracción.

El REL en las células musculares cardíacas se organiza en una sola red a lo largo del sarcómero, que se extiende de línea Z a línea Z.

El REL del músculo cardíaco no está tan bien organizado como el del músculo esquelético. No separa haces de miofilamentos en miofibrillas bien definidas. Los túbulos T del músculo cardíaco penetran en los haces de miofilamentos a la altura de la línea Z, entre los extremos de la red de REL. En consecuencia, en la célula muscular cardíaca hay un solo túbulo T por sarcómero. Cisternas terminales pequeñas del REL interaccionan con los túbulos T para formar una **díada** a la altura de la línea Z (véase la Fig. 11.15). La lámina externa se adhiere a la membrana plasmática invaginada del túbulo T al penetrar en el citoplasma de la célula muscular. En el músculo cardíaco ventricular los túbulos T son mayores y más abundantes que en el músculo esquelético, pero en el músculo cardíaco atrial son menos numerosos.

El paso de Ca^{2+} desde la luz del túbulo T hacia el sarcoplasma de una célula muscular cardíaca es indispensable para iniciar el ciclo de la contracción.

Como se comentó en la sección sobre tejido muscular esquelético, la despolarización de la membrana del túbulo T activa **proteínas sensoras de voltaje**, que son semejantes a canales de Ca^{2+} en cuanto a estructura y función. A diferencia de lo que ocurre con la célula muscular esquelética, la despolarización de larga duración en la célula muscular cardíaca activa estos sensores y estimula su cambio de conformación lento hasta convertirse en canales de Ca^{2+} funcionales (Fig. 11.17). Por consiguiente, en la primera etapa del ciclo de contracción del músculo cardíaco el Ca^{2+} de la luz del túbulo T se transporta hacia el sarcoplasma de la célula muscular cardíaca, lo cual abre canales con compuerta para la liberación de Ca^{2+} en los sacos terminales contiguos del retículo sarcoplasmático. Este **mecanismo de liberación del calcio desencadenado por el calcio** causa una liberación masiva y rápida de Ca^{2+} adicional que inicia los pasos ulteriores del ciclo de la contracción, los cuales son idénticos a los del músculo esquelético. Las diferencias entre la iniciación de la contracción muscular cardíaca y la iniciación de la contracción muscular esquelética (la despolarización de la membrana

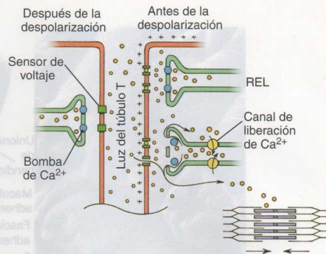


FIGURA 11.17 • Movimiento de los iones de calcio después de la despolarización de la membrana plasmática de la célula muscular cardíaca. La despolarización de la membrana del túbulo T activa proteínas sensoras de voltaje que actúan como canales de Ca^{2+}. Al principio el Ca^{2+} se transporta desde la luz del túbulo T a través de los canales de las proteínas sensoras de voltaje hacia el sarcoplasma de la célula muscular cardíaca (lo cual se ilustra junto al saco terminal superior derecho del REL). A continuación el Ca^{2+} activa canales con compuerta para la liberación de Ca^{2+} en los sacos terminales contiguos del retículo sarcoplasmático. Esto causa la liberación masiva del Ca^{2+} secuestrado desde el REL hacia el sarcoplasma e inicia el ciclo de la contracción.

de duración más larga y la activación de canales de Ca^{2+} sensibles al voltaje en la pared del túbulo T) son la causa de un retraso de unos 200 milisegundos desde el inicio de la despolarización en la contracción muscular cardíaca (véase la Fig. 11.11).

En las células musculares cardíacas se comprueba una contracción rítmica espontánea.

La contracción espontánea intrínseca (latido) del músculo cardíaco se ve tanto en las células musculares cardíacas embrionarias como en las células musculares cardíacas de cultivos de tejidos. El latido cardíaco es iniciado, regulado localmente y coordinado por células musculares cardíacas modificadas que están especializadas y reciben el nombre de **células de conducción cardíaca** (Lámina 25, p. 348). Estas células se organizan en nódulos y fibras de conducción muy especializadas **(fibras de Purkinje)** que generan y transmiten con rapidez el impulso contráctil a las diversas partes del miocardio en una secuencia precisa. En conjunto, los nódulos y las fibras forman el sistema cardionector o sistema de conducción cardíaco de los impulsos. **En los nódulos terminan fibras nerviosas simpáticas y parasimpáticas. La estimulación simpática acelera los latidos cardíacos porque aumenta la frecuencia de los impulsos transmitidos a las células de conducción cardíaca. La estimulación parasimpática torna más lentos los latidos porque disminuye la frecuencia de los impulsos. Los impulsos transmitidos por estos nervios no inician la contracción sino que sólo modifican la frecuencia de la contracción muscular cardíaca intrínseca por sus efectos sobre los nódulos.** La estructura y las funciones del sistema de conducción cardíaco se describen en el Capítulo 13 (Sistema cardiovascular).

Lesión y reparación

Una lesión focalizada del tejido muscular cardíaco con muerte de las células se repara mediante la formación de tejido conjuntivo denso. En consecuencia, la función cardíaca se interrumpe en el sitio de la lesión. Este patrón de lesión y reparación es el que se ve en el infarto del miocardio (IM) no letal. La confirmación de la sospecha de un IM en una persona puede realizarse mediante la detección de marcadores específicos en la sangre. Estos marcadores son las subunidades estructurales TnI y TnT del complejo de la troponina cardíaca. Suelen aparecer en la sangre 3 a 12 horas después de un IM. La concentración de TnI permanece elevada hasta 2 semanas desde el momento en que se produjo la lesión inicial; en consecuencia, se considera un marcador excelente para el diagnóstico de un IM que ha ocurrido recientemente.

Las células musculares cardíacas maduras tienen la capacidad de dividirse.

Antes se creía que las células musculares cardíacas destruidas no podían ser reemplazadas por células musculares nuevas. Estudios recientes de corazones extraídos de personas que recibieron trasplantes permitieron detectar núcleos en proceso de mitosis. Aunque la cantidad de núcleos mitóticos en estos corazones es escasa (0,1%), el fenómeno indica que las células dañadas pueden en potencia ser reemplazadas. En el futuro tal vez sea posible desarrollar un método que induzca la regeneración del músculo cardíaco humano con el fin de reemplazar las células dañadas por tejido sano.

■ MÚSCULO LISO

El **músculo liso** en general se presenta en la forma de haces o láminas de células fusiformes alargadas con finos extremos aguzados (Fig. 11.18 y Lámina 26, p. 350). Las células, también llamadas **fibras**, tienen una longitud que oscila entre 20 µm en las paredes de los vasos sanguíneos de pequeño calibre y unos 200 µm en la pared intestinal, pero pueden alcanzar los 500 µm en la pared del útero durante la gestación. Las células musculares lisas están interconectadas por **uniones de hendidura (nexos)**, las uniones de comunicación especializadas que hay entre las células (Fig. 11.19). Moléculas pequeñas o iones, que pueden pasar de una célula a otra a través de estas uniones, proveen vínculos de comunicación que regulan la contracción de todo un haz o toda una lámina de células musculares lisas.

Por la concentración de actina y miosina que contiene, el citoplasma de las células musculares lisas se tiñe de manera bastante uniforme con la eosina en los cortes de rutina coloreados con H-E. Los núcleos en el músculo liso están en el centro de la célula y con frecuencia exhiben un aspecto en tirabuzón en los cortes longitudinales. Esta característica se debe a la contracción de la célula durante la fijación y suele ser útil para distinguir las células musculares lisas de los fibroblastos en los cortes histológicos de rutina. En la célula no contraída, el núcleo aparece como una estructura alargada con bordes romos (aspecto "en cigarro") en el eje central de la célula. Cuando el núcleo queda incluido en un corte transversal de una fibra muscular lisa, entonces se ve como una silueta circular o redondeada sin importar que la célula esté contraída o relajada. Con el MET se comprueba que la mayoría de los orgánulos citoplasmáticos se concentran en cada extremo del núcleo. Entre los orgánulos hay mitocondrias abundantes, algunas cisternas del RER, ribosomas libres, gránulos de glucógeno y un aparato de Golgi pequeño.

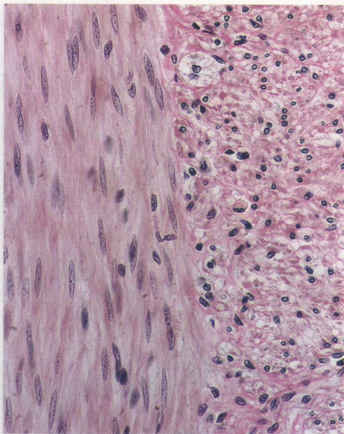


FIGURA 11.18 • **Microfotografía del músculo liso de un colon humano.** El músculo liso que se muestra en esta microfotografía se dispone en dos capas. A la izquierda, las células musculares están seccionadas longitudinalmente; a la derecha, el corte es transversal. Las células musculares lisas son alargadas y tienen los extremos aguzados. Obsérvese que los núcleos en las células musculares en corte longitudinal son alargados y sus extremos son romos. En cambio, los núcleos de las células musculares en los cortes transversales tienen un contorno circular. Asimismo, en este corte parece que algunas células carecen de núcleo, un reflejo de que la célula se seccionó a la altura de uno de sus extremos. Nótese también que los límites entre las fibras musculares lisas seccionadas longitudinalmente no son nítidos por la manera en que las células se disponen unas sobre otras en el espesor del corte. 400 ×.

Estructura del músculo liso

Las células musculares lisas poseen un aparato contráctil de filamentos finos y gruesos y un citoesqueleto de filamentos intermedios de desmina y vimentina.

El resto del sarcoplasma está repleto de **filamentos finos** que forman una parte del aparato contráctil. Los **filamentos gruesos de miosina** están dispersos por todo el sarcoplasma de la célula muscular lisa. Son muy lábiles y tienen la tendencia a desaparecer durante la preparación del tejido. No obstante, se pueden utilizar técnicas especiales para preservar la integridad estructural de los filamentos gruesos de miosina y de esa manera identificarlos con el MET. Los filamentos finos en una célula muscular lisa están adheridos a **densidades citoplasmáticas** o **cuerpos densos** que se ven

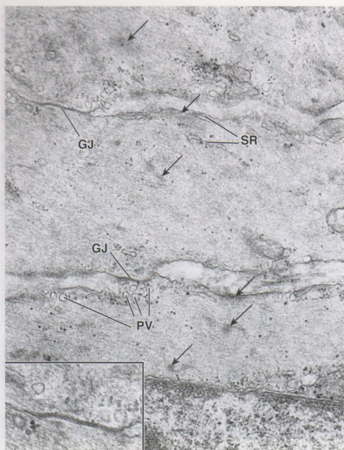


FIGURA 11.19 • **Microfotografía electrónica de células musculares lisas.** Esta microfotografía electrónica muestra partes de tres células musculares lisas. El núcleo de una de las células se ve en la parte inferior de la foto. Casi todo el citoplasma está ocupado por filamentos finos (de actina), que apenas se distinguen con este aumento. Las densidades citoplasmáticas, o cuerpos densos, que contienen actinina α son evidentes entre los miofilamentos (*flechas*). También se señalan cisternas del retículo sarcoplasmático (*SR*) y las vesículas de pinocitosis (*PV*). Las otras dos células en la parte media y superior de la microfotografía poseen uniones de hendidura (*GJ*) visibles que permiten la comunicación entre células contiguas. Las partículas oscuras pequeñas son de glucógeno. 25.000 ×. **Detalle.** Ampliación de la unión de hendidura. Obsérvese la presencia de vesículas pinocíticas. 35.000 ×.

entre los filamentos (Fig. 11.20). Estas estructuras se hallan distribuidas por todo el sarcoplasma en una red de filamentos intermedios de la proteína **desmina**, que son parte del citoesqueleto de la célula. Obsérvese que el músculo liso vascular contiene filamentos de **vimentina** además de los de desmina.

Los componentes del aparato contráctil de las células musculares lisas son:

- **Filamentos finos**, que contienen **actina**, la isoforma muscular lisa de la **tropomiosina** y dos proteínas específicas del músculo liso, la **caldesmona** y la **calponina**. Con la tropomiosina muscular lisa no hay troponina asociada. La actina participa en la interacción generadora de fuerza con las moléculas de miosina II. La investigación indica que la posición de la tropomiosina sobre el filamento de actina está regulada por la fosforilación de las cabezas de la miosina. La caldesmona (120 a 150 kDa) y la calponina (34 kDa) son proteínas fijadoras de actina que bloquean el sitio de unión para la miosina. La acción de estas proteínas es dependiente del Ca^{2+} y también está controlada por la fosforilación de las cabezas de la miosina.
- **Filamentos gruesos**, que contienen **miosina II** y son un poco diferentes de los que hay en el músculo esquelético. Esta miosina también está compuesta por dos **cadenas polipeptídicas pesadas** y cuatro **cadenas ligeras**. Sin embargo, la estructura de los filamentos gruesos de la célula muscular lisa es diferente de la de los filamentos gruesos de la célula muscular esquelética. En lugar de adquirir una organización bipolar, las moléculas de miosina II están orientadas en una dirección en un lado del filamento y en una dirección opuesta en el otro lado. En esta distribución las moléculas de miosina están escalonadas en paralelo entre dos vecinas inmediatas y también están unidas a una compañera antiparalela mediante una superposición breve en el extremo distal de sus colas (Fig. 11.21). La polaridad de las cabezas de la miosina es la misma en toda la longitud de un lado del filamento y la opuesta en el otro lado. Este **filamento de miosina polar lateral** tampoco tiene "región desnuda" central, sino que, en cambio, exhibe extremos desnudos aguzados asimétricos. Esta organización torna máxima la interacción de los filamentos gruesos con los finos, lo cual permite que los filamentos finos superpuestos sean arrastrados en toda la longitud de los filamentos gruesos.

Varias otras proteínas se asocian con el aparato contráctil y son indispensables para la iniciación o la regulación de las contracciones del músculo liso.

- **Cinasa de las cadenas ligeras de la miosina (MLCK)**, una enzima de 130-150 kDa que es importante en el mecanismo de contracción del músculo liso. Inicia el ciclo de la contracción luego de su activación por el complejo Ca^{2+}-calmodulina. La MLCK activa fosforila una de las cadenas ligeras reguladoras de la miosina para permitirle que forme un enlace cruzado con filamentos de actina.
- **Calmodulina**, una proteína fijadora de Ca^{2+} de 17 kDa que está emparentada con la TnC del músculo esquelético que regula la concentración intracelular del Ca^{2+}. Un **complejo Ca^{2+}-calmodulina** se une a la MLCK para activar esta enzima. Junto con la caldesmona también regularía su fosforilación y su separación de la actina F.
- **Actinina α**, una proteína de 31 kDa que forma el componente estructural de los cuerpos densos.

Los cuerpos densos proveen un sitio de fijación para los filamentos finos y los filamentos intermedios.

Los **cuerpos densos** contienen una variedad de proteínas de placa de adhesión, incluida la **actinina α**, que fijan filamentos tanto finos como intermedios al sarcolema en forma directa o indirecta. Desempeñan un papel importante en la transmisión de las fuerzas contráctiles generadas en el interior de la célula hacia la superficie celular, lo cual altera la forma de la célula (Fig. 11.22). Estos cuerpos densos son análogos intracelulares de las líneas Z del músculo estriado. Sustenta este concepto el hallazgo de que los cuerpos densos, si bien con frecuencia se ven como pequeños corpúsculos electrodensos irregulares y aislados, también pueden aparecer como estructuras lineales irregulares. En cortes fortuitos los cuerpos densos exhiben una configuración ramificada acorde con una red anastomótica tridimensional que

FIGURA 11.20 • **Microfotografías electrónicas que muestran densidades citoplasmáticas en células musculares lisas vasculares. Imagen del ángulo superior izquierdo.** El plano del corte sólo incluye las células musculares lisas de la pared vascular. El *rectángulo* incluido en la imagen del ángulo superior izquierdo contiene porciones de tres células musculares que aparecen con más aumento en la microfotografía electrónica grande. Las densidades citoplasmáticas (*flechas simples*) con contenido de actinina α suelen aparecer como masas irregulares que en algunos casos entran en contacto con la membrana plasmática y se adhieren a ella. La célula del centro de la microfotografía se seccionó en un plano cercano a su superficie y en ella se ven estas mismas densidades como una estructura ramificada (*flechas dobles*). Un modelo tridimensional de las densidades citoplasmáticas delataría su aspecto de red anastomosada. *BL,* lámina basal (externa); *PV,* vesículas pinocíticas. 27.000 ×. **Detalle inferior.** Más aumento de las densidades citoplasmáticas adheridas a la membrana plasmática de la región contenida en el *rectángulo* de la foto principal. Obsérvese que cada célula posee una lámina basal (externa). Además, las vesículas pinocíticas aparecen en diferentes etapas de su formación. 49.500 ×.

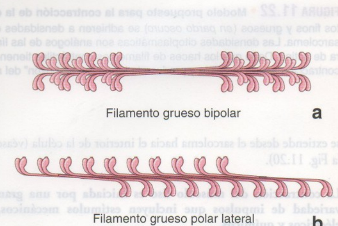


FIGURA 11.21 • **Comparación de los filamentos de miosina de las células musculares esquelética y lisa.** Este esquema ilustra las organizaciones diferentes de los filamentos gruesos de miosina. **a.** Los filamentos gruesos bipolares están en los músculos esquelético y cardíaco. Sus moléculas de miosina se organizan en forma paralela-antiparalela helicoidal, con sus cabezas globulares que se proyectan desde ambos extremos del filamento. Este filamento tiene una "región desnuda" en su segmento medio, que no posee cabezas globulares. **b.** Los filamentos gruesos no helicoidales polares laterales están en el músculo liso. En estos filamentos las moléculas de miosina están desfasadas en paralelo por dos vecinas inmediatas y también se encuentran unidas a una homóloga antiparalela mediante una superposición breve a la altura del extremo terminal de sus colas. La polaridad de las cabezas de miosina es la misma a todo lo largo de un lado del filamento y es contraria del lado opuesto. No hay una "región desnuda" central; en cambio, el filamento exhibe extremos desnudos adelgazados asimétricos.

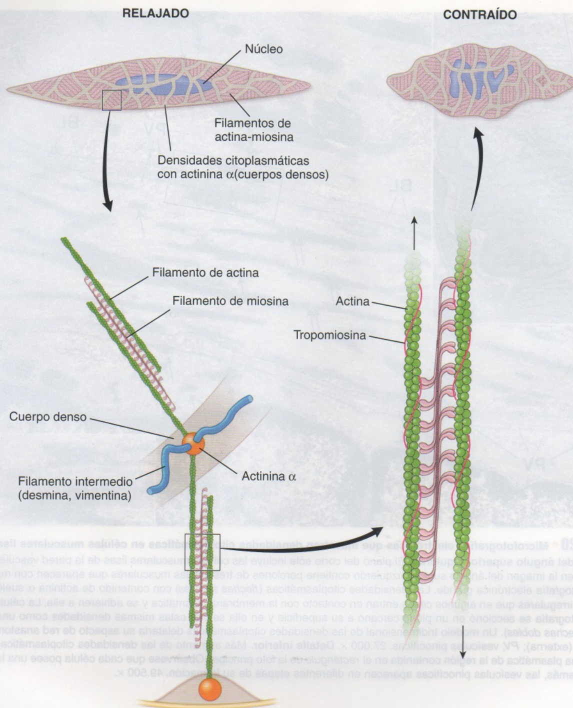


FIGURA 11.22 • **Modelo propuesto para la contracción de la célula muscular lisa.** Haces de miofilamentos que contienen filamentos finos y gruesos (*en pardo oscuro*) se adhieren a densidades citoplasmáticas (*en beige*). Estas densidades a su vez se adhieren al sarcolema. Las densidades citoplasmáticas son análogos de las líneas Z del músculo estriado. Contienen actinina α, una proteína fijadora de actina. Dado que los haces de filamentos contráctiles tienen una orientación oblicua con respecto al eje longitudinal de la fibra, su contracción acorta la célula y produce la forma "en tirabuzón" del núcleo.

se extiende desde el sarcolema hacia el interior de la célula (véase la Fig. 11.20).

La contracción del músculo liso es iniciada por una gran variedad de impulsos que incluyen estímulos mecánicos, eléctricos y químicos.

Los mecanismos que causan la contracción de las células musculares lisas son muy diferentes de los de las células musculares estriadas. El músculo liso tiene diversos mecanismos de transducción de señales que inician y modulan la contracción de sus células. Todos conducen a la elevación de la concentración intracelular del Ca^{2+}, que es la responsable directa de la contracción

muscular. Así, la contracción muscular lisa puede estar desencadenada por lo siguiente:

- **Impulsos mecánicos**, como el estiramiento pasivo del músculo liso vascular. Los impulsos mecánicos activan canales iónicos mecanosensibles que conducen a la iniciación de la contracción muscular espontánea (reflejo miógeno).
- **Despolarizaciones eléctricas**, como las que ocurren durante la estimulación nerviosa del músculo liso. La liberación de los neurotransmisores acetilcolina y noradrenalina desde sus terminaciones nerviosas sinápticas estimula receptores ubicados en la membrana plasmática de la célula muscular y cambia el potencial de la membrana. Esto causa la apertura de canales de Ca^{2+} sensibles al voltaje (véase más adelante).
- **Estímulos químicos**, como los producidos por la angiotensina II, la vasopresina o el tromboxano A_2, que actúan sobre receptores de membrana celular específicos y conducen a la contracción muscular. Estas sustancias utilizan mecanismos de segundos mensajeros que no necesitan la generación de un potencial de acción y una despolarización celular para desencadenar la contracción. Los mecanismos de segundo mensajero más comúnmente utilizados por la célula muscular lisa son el del **inositol 1,4,5-trifosfato (IP_3)**, los **acoplados a proteínas G** y el del **óxido nítrico (NO)-cGMP**.

Las células musculares lisas carecen de un sistema T.

Un aspecto característico de las células musculares lisas es la presencia de gran cantidad de invaginaciones de la membrana celular que parecen **caveolas** (véase la Fig. 11.19). Bajo la membrana plasmática, y con frecuencia cercanas a las pocas cisternas del REL, hay vesículas citoplasmáticas. Se cree que las invaginaciones de la membrana celular y las vesículas subyacentes junto con el REL funcionan de una manera análoga a la del sistema T del músculo esquelético para entregar Ca^{2+} al citoplasma. Las concentraciones intracelulares de Ca^{2+} son muy importantes para la regulación de la contracción del músculo liso.

El aumento de la concentración del Ca^{2+} intracelular en la célula muscular lisa se logra mediante la despolarización de la membrana celular con la activación ulterior de proteínas sensoras de voltaje o mediante la activación directa de canales con compuerta para la liberación de Ca^{2+} en el REL por una molécula segundo mensajero, en general IP_3. El receptor de IP_3 está ubicado en la membrana del REL y tiene propiedades semejantes a las de los canales con compuerta para la liberación de Ca^{2+}. La cantidad de Ca^{2+} que entra en la célula después de la activación de la proteína sensora de voltaje suele ser insuficiente para iniciar la contracción muscular lisa y necesita suplementarse con la liberación de Ca^{2+} desde el REL. Luego el Ca^{2+} se une a la calmodulina, que activa la fosforilación de la cinasa de las cadenas ligeras de la miosina para iniciar la contracción. Después de que comienza el ciclo de la contracción, el Ca^{2+} es extraído del sarcoplasma por **bombas de calcio dependientes de ATP** y se vuelve a secuestrar en el REL o se envía al medio extracelular.

La contracción del músculo liso es regulada por el sistema Ca^{2+}-calmodulina/cinasa de las cadenas ligeras de la miosina.

Una versión modificada del modelo del deslizamiento de los filamentos descrito en la página 323 puede explicar la contracción tanto en el músculo estriado como en el músculo liso (véase la Fig. 11.22). Al igual que en el músculo estriado, la contracción se inicia por un aumento de la concentración de Ca^{2+} en el citosol, pero la contracción no ocurre a través de un complejo troponina-tropomiosina en el filamento fino. En lugar de ello, en el músculo liso un aumento de la concentración de Ca^{2+} estimula una **cinasa de las cadenas ligeras de la miosina (MLCK)** para que fosforile una de las dos **cadenas ligeras reguladoras** de la molécula de miosina. El Ca^{2+} se une a la calmodulina para formar el **complejo Ca^{2+}-calmodulina**, el cual a su vez se une a la MLCK para activar la reacción de fosforilación de la cadena ligera reguladora de la miosina (Fig. 11.23). Cuando la cadena ligera de la miosina se fosforila, el sitio de fijación para la actina en la cabeza de la miosina se activa y se une a la actina. Si hay ATP, la cabeza de la miosina se flexiona y produce la contracción. Cuando se desfosforila, la cabeza de la miosina se disocia de la actina. Esta fosforilación ocurre lentamente y con frecuencia toma hasta un segundo alcanzar la contracción máxima.

La miosina de la célula muscular lisa hidroliza ATP en alrededor del 10% de la proporción que le corresponde al músculo esquelético, lo cual produce un ciclo de formación de puentes cruzados lento cuya consecuencia es la contracción lenta de estas células. En consecuencia, las células musculares lisas y las células no musculares que se contraen por este mismo mecanismo son capaces de tener contracciones sostenidas durante períodos prolongados con el uso de sólo el 10% del ATP que utilizaría una célula muscular estriada para realizar el mismo trabajo.

La fuerza de la contracción del músculo liso puede mantenerse por períodos prolongados en un "estado trabado".

Además de la fosforilación normal de las cadenas ligeras reguladoras de la miosina, las células musculares lisas poseen un mecanismo secundario que les permite mantener una contracción prolongada con un gasto mínimo de ATP. Este mecanismo se detecta, por ejemplo, en el músculo liso vascular y se utiliza para mantener la fuerza de la contracción (tono vascular) durante un período prolongado. Este llamado **estado trabado** de la contracción muscular lisa ocurre después de la fosforilación inicial de la miosina, dependiente del Ca^{2+}. La cabeza de la miosina adherida a la molécula de actina se desfosforila, lo cual causa una disminución de su actividad de ATPasa. Como consecuencia de la reducción en la actividad de ATPasa la cabeza de la miosina pierde la capacidad de desprenderse del filamento de actina, lo cual mantiene el estado contraído. **El estado trabado se parece en muchos aspectos a la rigidez cadavérica del músculo estriado.**

Aspectos funcionales del músculo liso

El músculo liso está especializado para la contracción lenta y prolongada.

Como ya se mencionó, las células musculares lisas pueden alcanzar el estado trabado y permanecer contraídas por períodos prolongados sin fatigarse. Se pueden contraer a modo de onda y producir movimientos peristálticos como los del tubo digestivo y la vía espermática del varón o la contracción puede ocurrir en todo el músculo al mismo tiempo para producir movimientos expulsivos como los de la vejiga urinaria, la vesícula biliar y el útero. El músculo liso tiene una **actividad contráctil espontánea** en ausencia de estímulos nerviosos.

La contracción del músculo liso en realidad es regulada por neuronas posganglionares del **sistema nervioso autónomo (SNA)**; la mayor parte del músculo liso está inervada en forma directa por

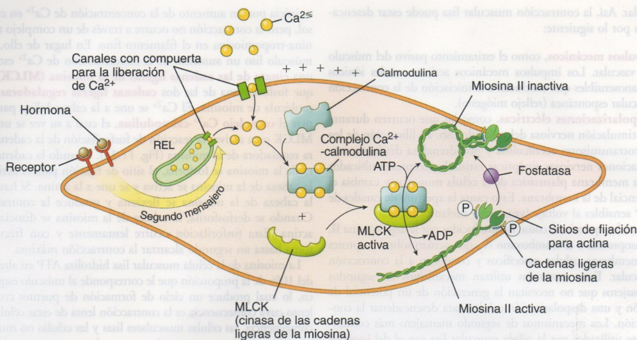


FIGURA 11.23 • **Representación esquemática que ilustra los pasos que conducen a la iniciación de la contracción del músculo liso.** Para iniciar la contracción del músculo liso es necesario un aumento de la concentración del Ca^{2+} en el citosol. Este aumento se logra mediante la despolarización inicial de la membrana celular o mediante la estimulación hormonal de receptores superficiales de la célula. El Ca^{2+} intracitosólico se une a la calmodulina (4 iones de Ca^{2+} por cada molécula de calmodulina) para formar el complejo Ca^{2+}-calmodulina. Luego este complejo se une a la cinasa de la cadena ligera de la miosina (*MLCK*) para fosforilar una de las dos cadenas ligeras reguladoras de la molécula de miosina. Una vez fosforilada, la miosina cambia su conformación y se activa el sitio de fijación para la actina que hay en su cabeza, lo cual le permite adherirse a la actina. En presencia de ATP, la cabeza de la miosina se flexiona y se produce la contracción. *REL*, retículo endoplasmático liso.

nervios tanto simpáticos como parasimpáticos. En el tubo digestivo el tercer componente del SNA, la **división entérica**, es la fuente primaria de nervios para las capas musculares.

Aunque la mayor parte del Ca^{2+} entra en el citoplasma durante la despolarización a través de canales de Ca^{2+} activados por voltaje, algunos canales de Ca^{2+}, llamados **canales de Ca^{2+} activados por ligando**, son activados por hormonas a través de sus mecanismos de segundo mensajero (véase la Fig. 11.23). En consecuencia, la contracción del músculo liso también puede ser iniciada por ciertas hormonas secretadas desde el lóbulo posterior de la glándula pituitaria (neurohipófisis), por ejemplo, oxitocina y, en menor medida, hormona antidiurética (ADH). **Además, las células musculares lisas pueden ser estimuladas o inhibidas por hormonas secretadas por la médula suprarrenal (p. ej., adrenalina y noradrenalina). La oxitocina es un poderoso estimulante de la contracción del músculo liso y su liberación desde la neurohipófisis desempeña un papel esencial en la contracción uterina durante el parto. Con frecuencia se utiliza para inducir o mejorar el trabajo de parto. Muchas secreciones peptídicas de células enteroendocrinas también estimulan o inhiben la contracción del músculo liso, en particular en el tubo digestivo y sus órganos asociados.**

En el músculo liso las terminaciones nerviosas sólo se ven en el tejido conjuntivo contiguo a las células musculares.

Las fibras nerviosas transcurren en el tejido conjuntivo dentro de los haces de células musculares lisas; junto a las células musculares que son inervadas la fibra nerviosa exhibe engrosamientos llamados varicosidades o **boutons en passant** (véase la p. 359). Las varicosidades contienen vesículas sinápticas con sustancias neurotransmisoras. No obstante, esta unión neuromuscular no es comparable a la placa motora terminal del músculo estriado. Al contrario, la fibra nerviosa puede estar separada de la célula muscular lisa por una distancia considerable, en general de 10 a 20 µm (en algunos sitios hasta 200 µm). El neurotransmisor liberado por la terminación nerviosa tiene que difundirse a través de esta distancia para alcanzar el músculo.

Sin embargo, no todas las células musculares lisas están expuestas en forma directa al neurotransmisor. Como ya se comentó, las células musculares lisas establecen contacto con sus vecinas a través de **uniones de hendidura**. Al igual que en el músculo cardíaco, la contracción se propaga de una célula a otra por medio de las uniones de hendidura, con lo que se consigue una actividad coordinada dentro de un haz o una capa de músculo liso. La unión de hendidura entre dos células musculares lisas recibió originalmente el nombre de **nexo**, un término que todavía está en uso.

Las células musculares lisas también secretan matriz de tejido conjuntivo.

Las **células musculares lisas** tienen los orgánulos típicos de las células secretoras. En la región perinuclear hay un RER y un aparato de Golgi bien desarrollados. Las células musculares lisas sintetizan tanto **colágeno tipo IV (lámina basal)** como **colágeno tipo III (fibras reticulares)**, además de elastina, proteoglucanos y glucoproteínas multiadhesivas. Excepto a la altura de las uniones de hendidura, las células musculares lisas están rodeadas por una **lámina**

• RECUADRO 11.5 **Consideraciones funcionales: comparación de los tres tipos musculares**

El músculo cardíaco comparte características estructurales y funcionales con el músculo esquelético y el músculo liso. Tanto en el músculo cardíaco como en el músculo esquelético los elementos contráctiles –filamentos finos y gruesos– están organizados en sarcómeros rodeados por el REL y mitocondrias. Tanto las células musculares cardíacas como las células musculares lisas retienen su individualidad, aunque ambas están en comunicación funcional con sus vecinas a través de uniones de hendidura. Además, las células musculares cardíacas y lisas tienen una contracción espontánea que está regulada pero que no es iniciada por estímulos nerviosos autónomos o estímulos hormonales. Ambas poseen núcleos centrales y orgánulos perinucleares. Estas características comunes indican que el músculo cardíaco habría evolucionado en la dirección del músculo esquelético a partir del músculo liso de sistemas circulatorios primitivos. En el cuadro adjunto se reseñan las características principales de los tres tipos de músculo.

Comparación de los tres tipos musculares

	Esquelético	Cardíaco	Liso
Características estructurales			
Célula muscular	Célula grande, alargada, 10-100 µm de diámetro, hasta 100 cm de longitud (m. sartorio)	Célula corta, angosta, 10-15 µm de diámetro, 80-100 µm de longitud	Células alargadas y fusiformes, 0,2-2 µm de diámetro, 20-200 µm de longitud
Ubicación	Músculos asociados con el esqueleto, músculos estriados viscerales (p. ej., lengua, esófago, diafragma)	Corazón, venas cavas superior e inferior, venas pulmonares	Vasos, vísceras y otros órganos
Componentes de tejido conjuntivo	Epimisio, perimisio, endomisio	Endomisio (tejido conjuntivo subendocárdico y subpericárdico)	Endomisio, vainas y fascículos
Fibra	Célula muscular esquelética individual	Lineal, disposición ramificada de varias células musculares cardíacas	Célula muscular lisa individual
Estriaciones transversales	Sí	Sí	No
Núcleo	Muchos, periféricos (subsarcolémicos)	Único, central, rodeado por región yuxtanuclear	Único, central
Túbulos T	Sí, a la altura de la unión A-I (tríada: con dos cisternas terminales); dos túbulos T por sarcómero	Sí, a la altura de las líneas Z (díada: con cisterna terminal pequeña); un túbulo T por sarcómero	No, REL bien desarrollado, muchas invaginaciones y vesículas semejantes a cavéolas
Uniones célula-célula	No	Discos intercalares con: 1. Fascia adherens 2. Macula adherens (desmosoma) 3. Uniones de hendidura (nexos)	Uniones de hendidura (nexos)
Características especiales	Túbulos T y REL bien desarrollados	Discos intercalares	Cuerpos densos, cavéolas y vesículas citoplasmáticas
Funciones			
Tipo de inervación	Voluntaria	Involuntaria	Involuntaria
Inervación eferente	Somática	Autónoma	Autónoma
Tipo de contracción	"Todo o nada" (fibras de los tipos I y II)	"Todo o nada" rítmica (marcapasos, sistema de conducción del corazón)	Contracciones lentas, parciales, rítmicas, espontáneas (marcapasos gástricos)
Regulación de la contracción	Por fijación de Ca^{2+} en la TnC; esto determina que la tropomiosina se mueva y deje expuestos los sitios de unión para la miosina en los filamentos de actina	Por fijación de Ca^{2+} en la TnC; esto determina que la tropomiosina se mueva y deje expuestos los sitios de unión para la miosina en los filamentos de actina	Por fosforilación de las cadenas ligeras de la miosina por la cinasa de dichas cadenas en presencia del complejo Ca^{2+}-calmodulina
Crecimiento y regeneración			
Mitosis	No	No (en condiciones normales)	Sí
Respuesta a la demanda	Hipertrofia	Hipertrofia	Hipertrofia e hiperplasia
Regeneración	Limitada (células satélite y células miógenas de la médula ósea)	No (en condiciones normales)	Sí

externa. En algunos sitios, como las paredes de los vasos sanguíneos y el útero, las células musculares lisas secretan gran cantidad de colágeno tipo I y elastina.

Renovación, reparación y diferenciación

Las células musculares lisas son capaces de dividirse para mantener o aumentar su cantidad.

Las células musculares lisas pueden responder ante la lesión mediante mitosis. Además, el músculo liso contiene poblaciones celulares que se duplican con regularidad. El músculo liso del útero prolifera durante el ciclo menstrual normal y durante el embarazo; ambas actividades están bajo control hormonal. Las células musculares lisas de los vasos sanguíneos también se dividen con regularidad en el adulto, según se supone, para reemplazar las células dañadas o seniles; el músculo liso de la túnica muscular externa del estómago y del colon se replica regularmente e incluso puede engrosarse poco a poco durante toda la vida.

Se ha comprobado que a partir de células madre mesenquimáticas indiferenciadas residentes en la adventicia de los vasos sanguíneos se originan células musculares lisas nuevas. La **diferenciación de las células progenitoras del músculo liso** está regulada por varios estímulos intracelulares y ambientales y el músculo en desarrollo exhibe un espectro amplio de fenotipos distintos en etapas diferentes de su desarrollo. Hasta el momento no se han identificado factores de transcripción que sean característicos del linaje de células musculares lisas. Sin embargo, se ha demostrado que el **factor de respuesta sérico (SRF)**, un factor de transcripción de cajas MADS, regula la mayor parte de los genes marcadores de diferenciación muscular lisa. También se ha comprobado que las células musculares lisas surgen por división y diferenciación de células endoteliales y pericitos durante el proceso de reparación después de una lesión vascular.

Los pericitos vasculares están situados dentro de la lámina basal de los capilares y las vénulas poscapilares. Funcionan como células progenitoras mesenquimáticas multipotenciales. En los capilares la morfología de su citoplasma es difícil de distinguir de la célula endotelial. En las vénulas poscapilares y en las vénulas pericíticas pueden formar un revestimiento casi completo del vaso con células que se parecen a las células musculares lisas (véase el Cap. 13, Sistema cardiovascular).

Los fibroblastos en las heridas en proceso de curación pueden desarrollar características morfológicas y funcionales de células musculares lisas (**miofibroblastos**; véase la p. 179). Las células epiteliales de varios sitios, en particular en las glándulas sudoríparas, las glándulas mamarias, las glándulas salivares y el iris del ojo, pueden adquirir las características de células musculares lisas (**células mioepiteliales**). Las **células mioides** del testículo tienen una función contráctil en los túbulos seminíferos y las células del **perineuro**, una capa de tejido conjuntivo que rodea grupos de fibras nerviosas y subdivide los nervios periféricos en fascículos bien definidos, poseen funciones contráctiles y de barrera de transporte.

• LÁMINA 21 Tejido muscular esquelético I

El **tejido muscular** se clasifica según el aspecto de sus células contráctiles y se reconocen dos tipos principales: músculo estriado (en el cual las células exhiben un patrón de estriaciones transversales en la microscopia óptica) y músculo liso (en el cual las células carecen de estriaciones).

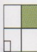
El músculo estriado se subclasifica de acuerdo con su ubicación en el músculo esquelético, músculo estriado visceral y músculo cardíaco. El tejido muscular esquelético está fijado al hueso y se encarga del movimiento del esqueleto axial y apendicular y del mantenimiento de la postura y la posición corporal. El músculo estriado visceral, desde el punto de vista morfológico, es idéntico al músculo esquelético pero está restringido a unos pocos sitios como la lengua, la faringe, la parte superior del esófago y el diafragma. El músculo cardíaco se encuentra en el corazón y en la desembocadura de las grandes venas que vierten su sangre en el corazón.

Las estriaciones transversales en el músculo estriado se deben a la organización de los elementos contráctiles que hay en la célula muscular, a saber, los filamentos finos (compuestos en su mayor parte por la proteína actina) y los filamentos gruesos (compuestos por la proteína miosina II). Estos dos tipos de miofilamentos ocupan casi todo el citoplasma. Las células musculares estriadas esquelética y visceral, que habitualmente reciben el nombre de fibras, son un sincitio multinucleado formado durante el desarrollo por la fusión de pequeñas células musculares individuales llamadas mioblastos.

Alrededor de cada fibra hay una red delicada de fibrillas colágenas que recibe el nombre de endomisio. Los haces de fibras musculares que forman unidades funcionales dentro de un músculo están rodeados por una capa de tejido conjuntivo más gruesa denominada perimisio. Por último, la vaina de tejido conjuntivo denso que rodea al músculo en su totalidad se conoce como epimisio. La fuerza generada por las fibras musculares individuales se transfiere a los elementos colágenos de cada una de estas cubiertas de tejido conjuntivo, las cuales terminan en un tendón.



Tejido muscular esquelético, ser humano, H-E, 33 ×.
Esta microfotografía muestra con poco aumento un corte longitudinal de tejido muscular estriado esquelético. El tejido muscular dentro del músculo está organizado en una serie de **fascículos** *(F)*. Las fibras musculares individuales dentro de un fascículo se encuentran muy cerca unas de otras y no pueden distinguirse por separado. Los pequeños puntos azules son los núcleos de las fibras. Aunque resulta difícil de ver con este aumento, entre los fascículos hay tejido conjuntivo, el **perimisio** *(P)*. En esta microfotografía también puede verse un nervio *(Nv)*.



Tejido muscular esquelético, ser humano, H-E, 33 ×.
En esta microfotografía se muestra parte de un músculo que se ha cortado en sentido transversal. De nuevo, los haces o **fascículos** *(F)* de fibras musculares pueden identificarse con facilidad. A diferencia de lo que ocurre en la microfotografía anterior, mediante el examen cuidadoso, incluso con este aumento escaso, en muchos de los fascículos pueden identificarse las **fibras musculares** *(MF)* individuales. Cada uno se encuentra limitado por el tejido conjuntivo que constituye el **perimisio** *(P)*. En esta microfotografía también se identifica el tejido conjuntivo denso que rodea al músculo completo, a saber, el **epimisio** *(E)*.



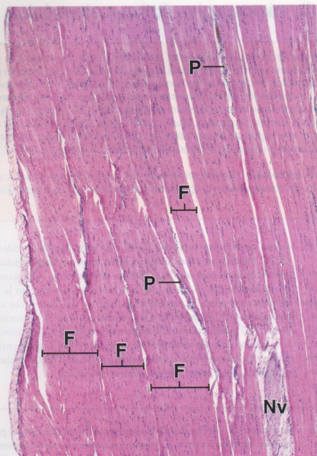
Tejido muscular esquelético, ser humano, H-E, 256 ×; detalle 700 ×.
Esta imagen con más aumento de un corte longitudinal de un músculo permite ver dos **fibras musculares** *(MF)*. Con este aumento el patrón de estriaciones transversales es apenas perceptible. Salvo pocas excepciones los núcleos *(N)*, que exhiben la tendencia a disponerse en agrupaciones lineales, pertenecen a las fibras musculares. En esta microfotografía también se ve un vaso sanguíneo *(BV)* de pequeño calibre. El *detalle*, tomado de un fragmento de tejido fijado en glutaraldehído e incluido en plástico, muestra con mucho más aumento porciones de dos fibras musculares. Las bandas principales se identifican fácilmente con este aumento y con este grado de conservación de la muestra. Las bandas gruesas de tinción oscura son las bandas A. Entre las bandas A hay regiones de tinción pálida, las bandas I, que están divididas en dos mitades iguales por una línea Z. Los dos núcleos *(N)* alargados pertenecen a las fibras musculares. Por debajo de ellos se ve un capilar *(C)* y parte de un núcleo de una célula endotelial *(End)*. Con este aumento mayor, los núcleos de las células endoteliales, y también los núcleos de los fibroblastos, pueden distinguirse de los núcleos de las células musculares por su tamaño menor y por su heterocromatina, lo cual les confiere una tinción más oscura. Los núcleos *(N)* de las células musculares poseen más eucromatina con grumos de heterocromatina, lo que les confiere una tinción menos intensa.

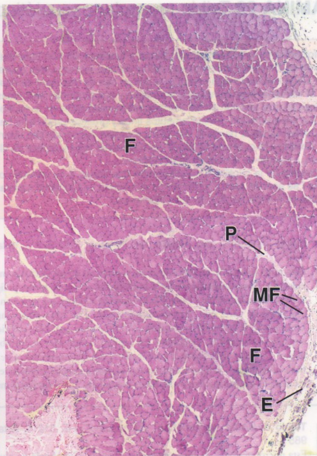


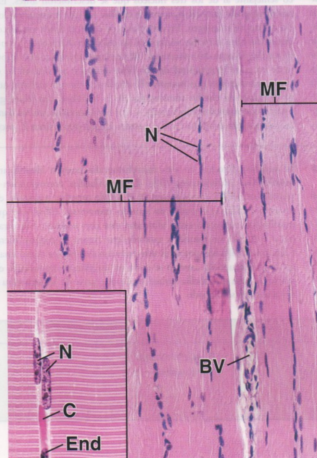
Tejido muscular esquelético, ser humano, H-E, 256 ×.
En este corte transversal las **fibras musculares** *(MF)* individuales se disciernen con facilidad, a diferencia de lo que ocurre en los cortes longitudinales. Por ejemplo, cuando se mira un corte longitudinal a través de varias células (véase la *línea de puntos*), la gran cercanía de las fibras musculares puede enmascarar el límite entre las células individuales dentro de un fascículo. El **tejido conjuntivo** *(CT)* bien visible aquí pertenece al perimisio que separa los fascículos. Los núcleos de las fibras individuales están situados en la periferia de la célula. Con este aumento no es fácil realizar la distinción entre los núcleos de los fibroblastos ocasionales pertenecientes al endomisio y los núcleos de las células musculares.

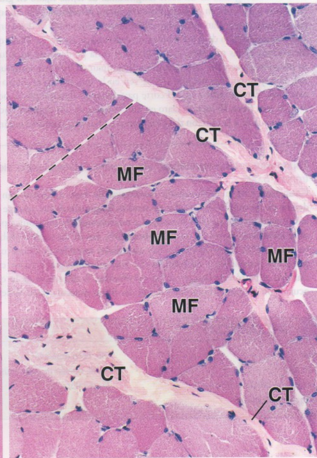
REFERENCIAS

BV, vaso sanguíneo
C, capilar
CT, tejido conjuntivo
E, epimisio
End, núcleo de célula endotelial
F, fascículo
MF, fibra muscular
N, núcleos
Nv, nervio
P, perimisio


P
F
P
F
F
F
Nv


F
P
MF
F
E


MF
N
MF
N
C
End
BV


CT
CT
MF
MF
MF
MF
CT
CT

• LÁMINA 22 Tejido muscular esquelético II, microscopias óptica y electrónica

La **miofibrilla** es la subunidad estructural y funcional de una fibra muscular. En la microscopia óptica las miofibrillas se ven mejor con gran aumento en los cortes transversales de las células, en los cuales aparecen como puntos. Su presencia imparte al citoplasma un aspecto punteado. Cada miofibrilla está compuesta por un haz de dos tipos de miofilamentos. Un tipo es el filamento grueso de miosina II. El otro consiste en el filamento fino, compuesto por actina y sus proteínas asociadas. La disposición de los filamentos finos y gruesos produce diferencias de densidad que resultan en las estriaciones transversales de la miofibrilla cuando se ve en el corte longitudinal (véase el diagrama en la Fig. 11.6). La superposición de los filamentos finos y gruesos produce la banda A, oscura. La banda I, clara, contiene sólo filamentos finos. El examen cuidadoso de la banda A con el microscopio óptico permite distinguir una región de tinción pálida en su centro. Esta región se conoce como banda H, la cual está ocupada por filamentos finos y carece de filamentos gruesos. En el centro de cada banda I aparece la línea Z, fina y densa, a la cual se fijan los filamentos finos.

El segmento de la miofibrilla ubicado entre dos líneas Z se conoce como **sarcómero**. Cuando un músculo se contrae los sarcómeros y las bandas I se acortan pero los filamentos mantienen una longitud constante. En consecuencia, la contracción se produce por un aumento en la superposición entre los dos tipos de filamentos.



Tejido muscular esquelético, ser humano, H-E, 512 ×; detalle 985 ×.

Esta microfotografía muestra un corte transversal de un fascículo muscular. Las **fibras musculares** *(MF)* individuales se ven de forma poligonal y su diámetro apenas varía. De los muchos núcleos que aparecen en este plano de corte sólo unos pocos pertenecen a las fibras musculares. Los núcleos de las células musculares *(MFN)* parece que están incluidos en la periferia extrema de la fibra. En cambio, los núcleos de los fibroblastos *(FN)* que pertenecen al endomisio se ven claramente fuera de las fibras musculares. Son característicamente más pequeños y más heterocromáticos que los núcleos de las fibras musculares. Entre las fibras musculares también hay capilares *(C)*. El núcleo de las células endoteliales *(ECN)* también es relativamente hipercromático. Otros núcleos que pueden hallarse pero son muy difíciles de identificar pertenecen a las células satélite. En el *detalle*, que muestra con más aumento la región incluida en el recuadro, aparecen tres núcleos, dos pertenecen a fibras musculares *(MF)*. Es probable que el núcleo pequeño de cromatina muy densa *(FN)* pertenezca a un fibroblasto del endomisio. Aquí también se ve muy bien un corte transversal de un capilar *(C)*. La característica llamativa con este aumento consiste en las miofibrillas de las células musculares, las cuales aparecen como puntos eosinófilos.



Tejido muscular esquelético, ser humano, H-E, 512 ×; detalle 985 ×.

Esta microfotografía, de un corte longitudinal de tejido fijado en glutaraldehído e incluido en plástico, muestra cuatro **miofibras** *(M)*. Aunque parece que tienen diámetros muy diferentes, la diferencia se debe principalmente al plano de corte a través de cada una de las fibras. Dado que los núcleos de las miofibras están ubicados en la periferia de las células su posición parece que varía cuando se examinan en un corte longitudinal. Por ejemplo, tres núcleos *(N)* se ven en lo que parece el centro de una fibra. Esto se debe a que el corte pasó tangencialmente por la periferia de esta fibra. El espacio claro en los extremos de dos de estos núcleos corresponde a la porción del citoplasma celular que contiene orgánulos y carece de miofibrillas. Otros núcleos de miofibras *(MFN)* pueden verse en la periferia celular. Obsérvese que poseen un patrón cromatínico semejante al de los tres núcleos que se describieron antes. En esta microfotografía también aparece un **capilar** *(C)* que transcurre a lo largo del centro de la imagen. En este plano de corte es difícil establecer una distinción clara entre los núcleos de las células endoteliales y los núcleos de los fibroblastos del endomisio. Tal vez la característica más importante de un corte longitudinal de una fibra muscular consista en las estriaciones transversales que muestra. El *detalle* permite ver con más aumento el patrón de bandas transversales de la miofibra. Las líneas gruesas oscuras corresponden a las bandas A. Las regiones claras son las bandas I, las cuales están divididas en dos mitades iguales por la línea Z, oscura.

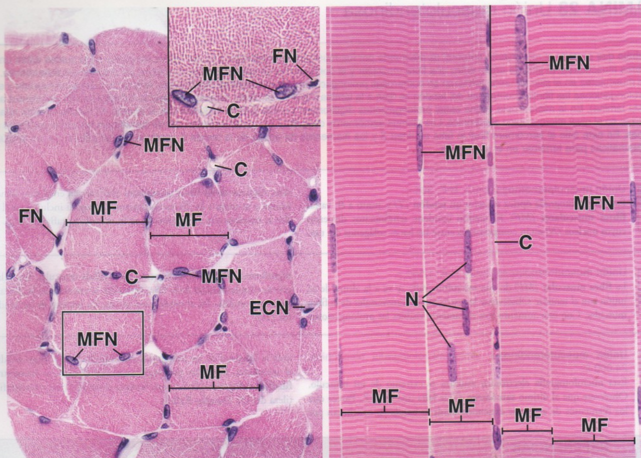


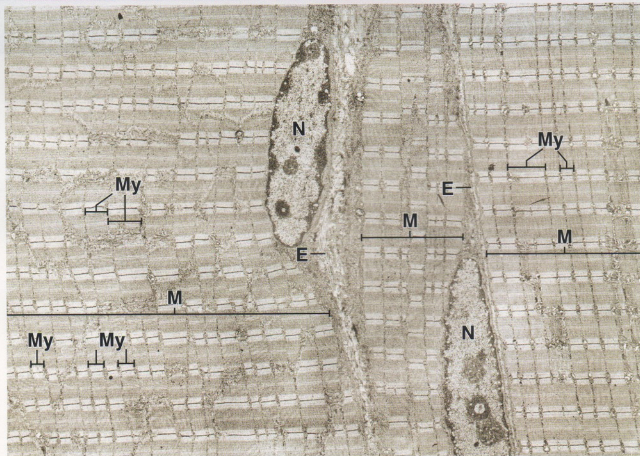
Tejido muscular esquelético, ser humano, microfotografía electrónica, 5.000 ×.

Compárese esta microfotografía electrónica de bajo aumento con el detalle de las miofibras cortadas en sentido longitudinal que aparece en la microfotografía superior derecha. La microfotografía electrónica permite identificar partes de tres **miofibras** *(M)*, dos de las cuales exhiben un núcleo *(N)*. Entre las células hay cantidades variables de fibras colágenas que pertenecen al **endomisio** *(E)*. Esta microfotografía ilustra con claridad el patrón de bandas de las miofibrillas. A diferencia de lo que ocurre con los cortes longitudinales de las fibras musculares en el detalle superior derecho, en esta microfotografía pueden identificarse las **miofibrillas individuales** *(My)*. Las miofibrillas corresponden a los puntos eosinófilos que aparecen en el detalle superior izquierdo, el cual muestra miofibras cortadas en sentido transversal. Obsérvese que las miofibrillas contiguas están alineadas una con respecto a la otra para hacer coincidir sus bandas y también que tienen diámetros diferentes. Cada miofibrilla en esencia es una estructura cilíndrica como una espiga; en consecuencia, cuando se corta en un plano longitudinal, el diámetro de cada miofibrilla variará según qué parte de la estructura cilíndrica se haya seccionado.

REFERENCIAS

C, capilar
E, endomisio
ECN, núcleo de célula endotelial
FN, núcleo de fibroblasto
MF, fibra muscular
MFN, núcleo de fibra muscular
M, miofibra
My, miofibrillas
N, núcleo


FN
MFN
C
MFN
C
FN
MF
MF
C
MFN
ECN
MFN
MF
MFN
MFN
MFN
C
N
MF
MF
MF
MF


N
My
My
E
E
M
M
M
My
My
N

• LÁMINA 23 Unión musculotendinosa

El trabajo que permite el movimiento corporal es efectuado por los músculos esqueléticos a través de los tendones a los cuales están unidas las fibras musculares. El sitio de unión entre una fibra muscular y el colágeno de un tendón recibe el nombre de unión musculotendinosa. Las fibras musculares en el sitio de unión terminan en numerosas prolongaciones citoplasmáticas digitiformes. Al final de cada prolongación y entre las prolongaciones las fibrillas colágenas del tendón se fijan a la lámina basal de la célula muscular (véase la microfotografía electrónica al pie de esta lámina). En la microscopia óptica estas prolongaciones digitiformes parece que se fusionan con el tendón. El detalle de esta relación es visible en el nivel microscópico electrónico. Los últimos sarcómeros de la fibra muscular terminan donde comienzan las prolongaciones digitiformes. En este sitio al sarcómero final le falta su línea Z y los filamentos de actina de la banda A continúan en el interior de las lengüetas citoplasmáticas para terminar en el sarcolema.

Unión musculotendinosa, simio, H-E, 365 ×.

Esta microfotografía óptica muestra un **tendón** *(T)* y, junto a él, varias **fibras musculares** *(MF)*. El tendón contiene tendinocitos dispersos cuyos núcleos *(N)* están comprimidos entre los haces colágenos del tendón. Algunas de las fibras musculares *(MF)* se ven en el sitio donde terminan y se unen a las fibras tendinosas. La región incluida en el recuadro se muestra con más aumento en la microfotografía de abajo.

Unión musculotendinosa, simio, H-E, 1.560 ×.

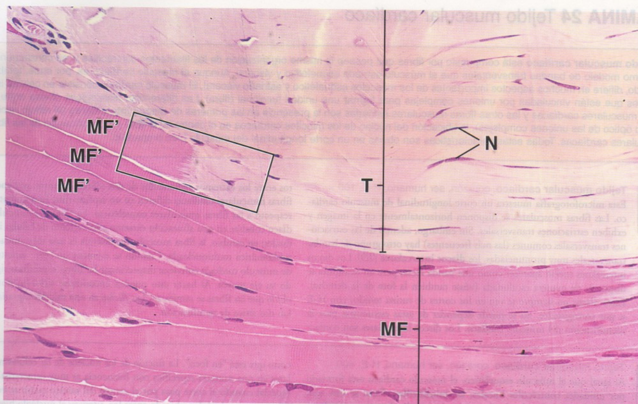
La **fibra muscular** *(MF)* de esta microfotografía se ve a la altura de su unión con el tendón. Obsérvense las estriaciones transversales de la fibra muscular. Con este aumento son claramente visibles las prolongaciones digitiformes *(flechas)* en el extremo de la célula muscular. Entre las lengüetas citoplasmáticas de la fibra muscular se encuentran las fibras colágenas del tendón. En el tendón son obvios los núcleos de los tendinocitos *(Tc)*.

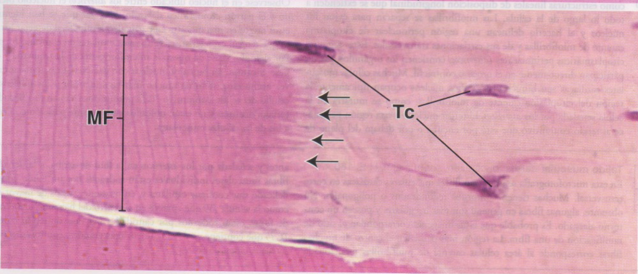
Unión musculotendinosa, simio, microfotografía electrónica, 24.000 ×.

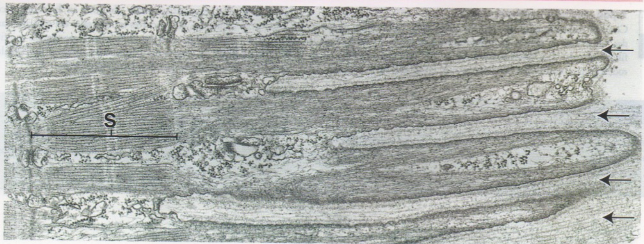
Esta microfotografía electrónica muestra el extremo de un músculo. Obsérvese que al último **sarcómero** *(S)* le falta una línea Z. Parece que los filamentos de actina se extienden desde la banda A, continúan por toda la longitud de las prolongaciones digitiformes y luego se adhieren al sarcolema. Entre las prolongaciones digitiformes se encuentran las **fibrillas colágenas** *(flechas)* que forman el tendón (microfotografía gentileza del Dr. Douglas Kelly).

REFERENCIAS

MF, fibras musculares
MF', terminación de las fibras musculares
N, núcleos
S, sarcómero
T, tendón
Tc, tendinocitos

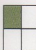

MF'
MF'
MF'
N
T
MF


MF
Tc


S

• LÁMINA 24 Tejido muscular cardíaco

El **tejido muscular cardíaco** está compuesto por fibras que poseen la misma organización de los filamentos contráctiles y, en consecuencia, el mismo modelo de bandas transversales que el músculo estriado esquelético y visceral. Aunque el músculo cardíaco es, por ende, también estriado, difiere en muchos aspectos importantes de los músculos esquelético y estriado visceral. El músculo cardíaco consiste en células individuales que están vinculadas por uniones complejas para formar una unidad funcional (fibra). Las diferencias histológicas obvias entre las fibras musculares cardíacas y las otras fibras musculares estriadas son la presencia en las primeras de **discos intercalares** (el reflejo microscópico óptico de las uniones complejas), la ubicación del núcleo de los miocitos cardíacos en el centro de la fibra y la ramificación de las fibras musculares cardíacas. Todas estas características son obvias en un corte longitudinal del músculo bien preparado.



Tejido muscular cardíaco, corazón, ser humano, H-E, 160 ×.
Esta microfotografía muestra un corte longitudinal de músculo cardíaco. Las fibras musculares se disponen horizontalmente en la imagen y exhiben estriaciones transversales. Sin embargo, además de las estriaciones transversales comunes (las más frecuentes) hay otro grupo de bandas transversales muy pronunciadas, los **discos intercalares** *(ID)*. Los discos intercalares suelen aparecer como una banda recta, pero en ocasiones se disponen de manera escalonada (véase también la foto de la derecha). Estos discos no siempre se ven en los cortes de rutina teñidos con H-E y, por consiguiente, no se puede depender de estas estructuras para la identificación del músculo cardíaco. Los discos intercalares son contactos entre los extremos enfrentados de dos células distintas; por ende, las fibras musculares cardíacas difieren en un aspecto muy fundamental con respecto a las fibras musculares esqueléticas. La fibra del músculo cardíaco consiste en una alineación extremo con extremo de células individuales; en cambio, la fibra muscular esquelética es una sola unidad protoplasmática multinucleada. Cuando se examina un corte longitudinal de músculo cardíaco conviene inspeccionar las fibras específicas siguiendo su eje mayor. Al hacer esto pueden encontrarse sitios en donde es obvio que las fibras se ramifican. Las *flechas* en esta microfotografía señalan dos sitios de ramificación.



Tejido muscular cardíaco, corazón, ser humano, H-E, 400 ×.
Al igual que el músculo esquelético, el músculo cardíaco está formado por unidades contráctiles lineales, las **miofibrillas**. Éstas se ven aquí como estructuras lineales de disposición longitudinal que se extienden a todo lo largo de la célula. Las miofibrillas se separan para evitar los núcleos y al hacerlo delinean una región perinuclear de citoplasma carente de miofibrillas y de sus estriaciones transversales. Estas regiones citoplasmáticas perinucleares *(asteriscos)* contienen los orgánulos que no participan directamente en el proceso contráctil. Muchas células musculares cardíacas son binucleadas; ambos núcleos ocupan típicamente la región del citoplasma carente de miofibrillas, como se muestra en la célula señalada por los *asteriscos*. El tercer núcleo en esta región pertenece al tejido conjuntivo que está por encima o por debajo del plano de corte que está "en foco". La tinción de los núcleos de las células musculares en una muestra específica con frecuencia es muy característica, en especial cuando el corte pasa por el centro del núcleo como se ve aquí. Obsérvese en el núcleo ubicado entre los *asteriscos* el nucléolo bien teñido y el patrón cromatínico delicado. Una vez que se han identificado estos rasgos en una muestra en particular, resulta fácil detectar los núcleos que tengan características tintoriales similares en el mismo preparado. Por ejemplo, véase de nuevo la microfotografía de la izquierda y examínese el campo en busca de núcleos con características semejantes. Una vez hecho esto, se torna mucho más fácil identificar los núcleos de las células del tejido conjuntivo *(CT)* porque éstos tienen propiedades tintoriales distintas y no están ubicados en la misma posición con respecto a los de las células musculares.



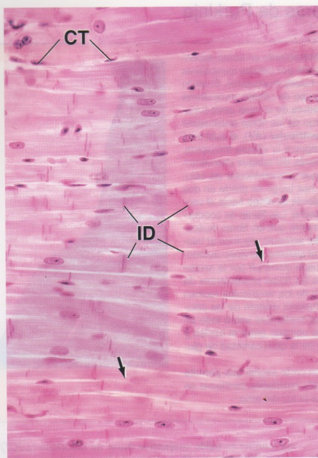
Tejido muscular cardíaco, corazón, ser humano, H-E, 160 ×.
En esta microfotografía se muestran fibras musculares cardíacas en corte transversal. Muchas tienen contornos redondeados o poligonales. No obstante, algunas fibras en general son más irregulares y poseen un contorno alargado. Es probable que estas imágenes correspondan al sitio de ramificación de una fibra. La región más pálida en el centro de muchas fibras corresponde al área celular carente de miofibrillas mencionada antes y señalada por los *asteriscos* en la foto de arriba, a la derecha. Las fibras musculares individuales están rodeadas por un tejido conjuntivo delicado que contiene capilares y, en ocasiones, vasos de mayor calibre, como la vénula *(V)* que aparece en el centro del haz muscular. Los haces de fibras están rodeados por cantidades mayores de tejido conjuntivo *(CT)* que contiene vasos sanguíneos más grandes, como la arteriola *(A)* señalada en esta foto.



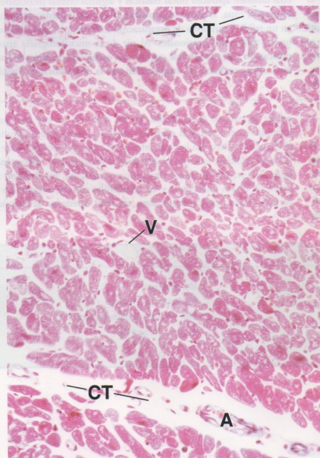
Tejido muscular cardíaco, corazón, ser humano, H-E, 400 ×.
Con más aumento es posible ver los cabos de las miofibrillas seccionadas que le dan un aspecto punteado rojizo a la superficie de corte de la fibra muscular. Los núcleos *(N)* ocupan una posición central y están rodeados por miofibrillas. Recuérdese que, en cambio, los núcleos de las fibras musculares esqueléticas están ubicados en la periferia celular. Como ya se mencionó, en los cortes transversales del músculo cardíaco también se ven regiones centrales sin núcleo y carentes de miofibrillas que corresponden al citoplasma perinuclear, como el que señalan los *asteriscos* en la microfotografía de arriba, a la derecha.

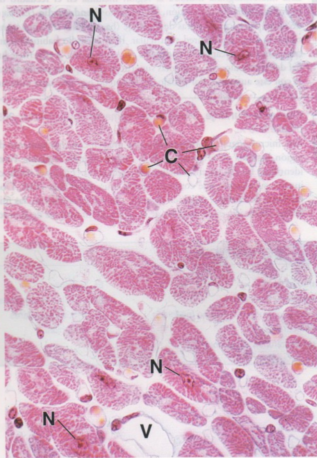
REFERENCIAS

A, arteriola
C, capilares
CT, tejido conjuntivo
ID, discos intercalares
N, núcleo de célula muscular cardíaca
V, vénula
flechas, sitios de ramificación de las fibras
asteriscos, regiones citoplasmáticas perinucleares


CT
ID


ID
*
*

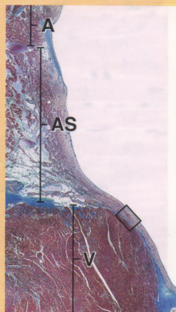

CT
V
CT
A


N
N
C
N
N
V

• LÁMINA 25 Tejido muscular cardíaco, fibras de Purkinje

Las **células musculares cardíacas** tienen la capacidad de contraerse rítmicamente en forma espontánea. La contracción del corazón (latido cardíaco) es regulada y coordinada por células musculares cardíacas modificadas y especializadas que se encuentran en nódulos y haces musculares. El latido cardíaco se inicia en el **nódulo sinoatrial (SA)**, el cual consiste en un grupo de células musculares cardíacas especializadas que están situadas a la altura de la desembocadura de la vena cava superior en el atrio derecho. El impulso se propaga desde este nódulo a lo largo de las fibras musculares cardíacas de los atrios. Luego el impulso se recibe en el **nódulo atrioventricular (AV)**, el cual está ubicado en la parte inferior del atrio derecho en el tabique interatrial contiguo a la válvula tricúspide. Células musculares cardíacas especializadas conducen los impulsos a través del tabique interventricular desde el nódulo AV hacia las paredes ventriculares. Dentro del tabique interventricular las células especializadas se agrupan en un fascículo, el **haz AV** (de His). Este haz luego se divide en dos ramas principales, una rama derecha y una rama izquierda. La rama izquierda se dirige hacia el ventrículo izquierdo, mientras que la rama derecha se dirige al ventrículo derecho. Las fibras de conducción especializadas transmiten el impulso unas cuatro veces más rápidamente que las fibras musculares cardíacas comunes y son las responsables de la distribución final del estímulo eléctrico al miocardio. Aunque el nódulo SA tiene un ritmo inherente o constante propio el sistema nervioso autónomo lo modula. En consecuencia, la frecuencia de los latidos cardíacos puede disminuir por la acción de las fibras parasimpáticas del nervio vago o aumentar por la acción de las fibras provenientes de los ganglios simpáticos. Las células de conducción especializadas dentro de los ventrículos reciben el nombre de **fibras de Purkinje**. Las células que forman las fibras de Purkinje difieren de las células musculares cardíacas comunes porque son más grandes y tienen sus miofibrillas sobre todo en la periferia celular. Sus núcleos también son más grandes. El citoplasma ubicado entre el núcleo y las miofibrillas periféricas se tiñe muy poco, lo cual en parte es un reflejo de la gran cantidad de glucógeno que hay en esta región de la célula.

MICROFOTOGRAFÍA DE ORIENTACIÓN: esta imagen corresponde a un corte sagital que permite ver parte de la pared atrial *(A)* y de la pared ventricular *(V)*. Entre estas dos cavidades cardíacas se encuentra el tabique atrioventricular *(AS)*. El espacio vacío corresponde a la luz del atrio.

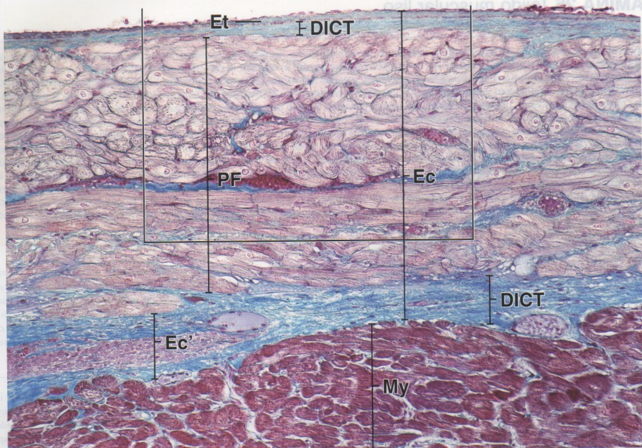


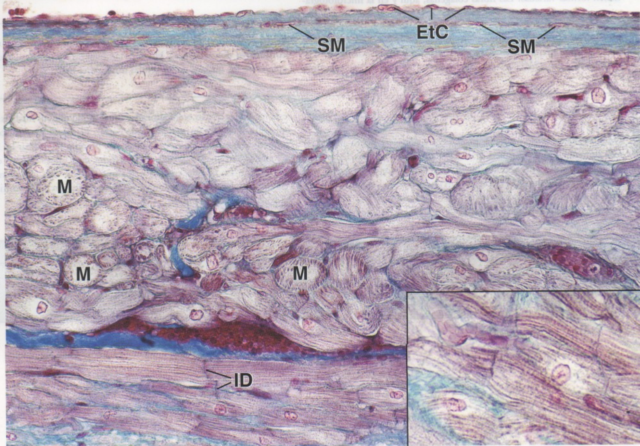
Fibras de Purkinje, corazón, ser humano, Mallory-Azan, 180 ×.
Esta microfotografía muestra la región incluida en el recuadro de la microfotografía de orientación. En este sitio el **endocardio** *(Ec)* ha sido dividido por haces de fibras de Purkinje (haz de His) *(PF)* que transcurren a lo largo de la pared ventricular. El endocardio habitualmente se compone de tres capas. El **endotelio** *(Et)*, que tapiza la superficie luminal del ventrículo, es la capa más superficial pero apenas puede detectarse con este aumento. Por debajo del endotelio hay una capa intermedia que consiste en **tejido conjuntivo denso no modelado** *(DICT)* en el cual también aparecen fibras elásticas y algunas células musculares lisas. La tercera capa, la **parte más profunda del endocardio** *(Ec')*, consiste en un tejido conjuntivo de organización más irregular con vasos sanguíneos y adipocitos ocasionales. Al pie de la microfotografía aparece el **miocardio** *(My)*. Obsérvese cuánto más oscura es la tinción de las fibras musculares cardíacas en comparación con la de las fibras de Purkinje.

Fibras de Purkinje, corazón, ser humano, Mallory-Azan, 365 ×; detalle 600 ×.
Esta microfotografía corresponde a una imagen con más aumento de la región incluida en el recuadro de la microfotografía superior. Permite identificar las células endoteliales del endocardio *(EtC)* y el tejido conjuntivo subyacente que contiene células musculares lisas *(SM)*. Donde las fibras de Purkinje aparecen en corte transversal u oblicuo, las miofibrillas *(M)* se ven en la periferia de la célula. El citoplasma de la porción celular interna no se ha teñido. En los sitios en los que han quedado incluidos en el corte de la célula los núcleos se encuentran rodeados por el citoplasma claro. En la parte inferior de la imagen pueden verse varias fibras de Purkinje en corte longitudinal. Obsérvense los **discos intercalares** *(ID)* cuando las fibras tienen esta orientación. En el *detalle* se ven mejor los discos intercalares y las miofibrillas con sus estriaciones transversales. Nótese el citoplasma claro, sin teñir, alrededor de los núcleos.

REFERENCIAS

A, pared atrial
AS, tabique atrioventricular
DICT, tejido conjuntivo denso no modelado
Ec, endocardio
Ec', parte profunda del endocardio
Et, endotelio
EtC, células endoteliales
ID, discos intercalares
M, miofibrillas
My, miocardio
PF, fibras de Purkinje
SM, células musculares lisas
V, pared ventricular


Et
DICT
PF
Ec
DICT
Ec'
My


EtC
SM
SM
M
M
M
ID

• LÁMINA 26 Tejido muscular liso

El **tejido muscular liso** forma la capa muscular intrínseca del tubo digestivo, los vasos sanguíneos, los sistemas genitourinario y respiratorio y otros órganos huecos y tubulares. También es un componente del pezón, el escroto, la piel (músculo erector del pelo) y el ojo (iris). En la mayor parte de los sitios el músculo liso consiste en fascículos o capas de células fusiformes alargadas. La longitud celular oscila entre 20 μm (paredes de los vasos sanguíneos) y alrededor de 200 μm (pared intestinal). En el útero pueden alcanzar los 500 μm durante la gestación. Las células musculares lisas están unidas por **nexos**, los cuales permiten el paso de moléculas pequeñas e iones de una célula a otra y la regulación de la contracción de todo el fascículo o toda la lámina de músculo liso. En los preparados de rutina teñidos con H-E el citoplasma de las células musculares lisas se colorea de modo uniforme con la eosina debido a la concentración de actina y miosina. El núcleo está ubicado en el centro de la célula y es alargado con los extremos romos, de modo que se ajusta a la forma celular. Cuando la célula se encuentra en estado de contracción máxima el núcleo adquiere forma de tirabuzón. Con un grado de contracción menor puede parecer que el núcleo tiene la forma de una espiral poco plegada. Es frecuente que en los preparados teñidos con H-E el músculo liso se coloree prácticamente igual que el tejido conjuntivo denso. Una característica distintiva del tejido muscular liso es que sus núcleos son considerablemente más numerosos que los del tejido conjuntivo y tienen la tendencia de ser uniformes, con una silueta alargada en el corte longitudinal y circular en el corte transversal. En cambio, los núcleos del tejido conjuntivo denso son más escasos por unidad de volumen y exhiben formas variables en un corte dado.



Tejido muscular liso, intestino delgado, ser humano, H-E, 256 ×. Esta microfotografía muestra con poco aumento parte de la pared del intestino delgado, la **muscular externa**. En el lado izquierdo de la microfotografía se ven dos fascículos en corte longitudinal *(LS)*, mientras que en el lado derecho los haces musculares lisos aparecen en corte transversal *(CS)*. Obsérvese que todos los núcleos de las células musculares lisas en los fascículos cortados en sentido longitudinal son alargados; en cambio, los núcleos de las células musculares cortadas en sentido transversal tienen siluetas circulares. Entre los fascículos musculares hay tejido conjuntivo denso no modelado *(DICT)*. Si bien tanto las células musculares lisas como el tejido conjuntivo denso se tiñen con la eosina, en el tejido conjuntivo denso hay escasez de núcleos en comparación con lo que se verifica en los fascículos de células musculares lisas.



Tejido muscular liso, intestino delgado, ser humano, H-E, 512 ×. Esta microfotografía muestra con más aumento un fascículo de **células musculares lisas** *(SMC)*. Obsérvese que los núcleos tienen una forma ondulada, lo cual indica que las células están parcialmente contraídas. En cambio, los núcleos que se ven en el tejido conjuntivo denso *(DCT)* tienen formas variadas. Las fibras colágenas, aquí y en la microfotografía superior izquierda, han adquirido una coloración roja más intensa que el citoplasma de las células musculares lisas, lo cual constituye una característica distintiva adicional entre los dos tipos de tejido. Sin embargo, éste no siempre es el caso y los dos tejidos pueden aparecer teñidos en forma similar.



Tejido muscular liso, intestino delgado, ser humano, H-E, 256 ×. Esta microfotografía muestra con poco aumento varios fascículos de tejido muscular liso *(SM)* cortados en sentido transversal. Obsérvese cómo los fascículos musculares lisos están separados unos de otros por **tejido conjuntivo denso** *(DCT)*. Nótense también las numerosas siluetas circulares de los núcleos de las células musculares lisas.

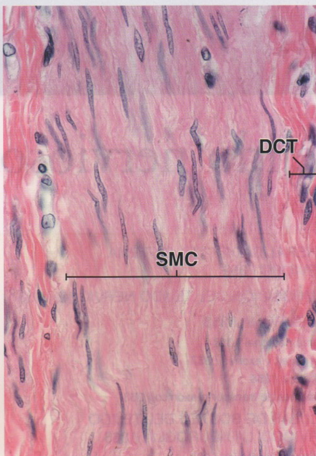


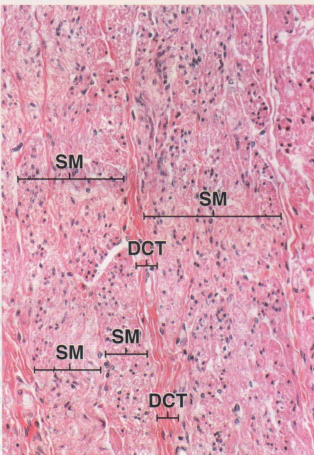
Tejido muscular liso, intestino delgado, ser humano, H-E, 512 ×; detalle 1.185 ×. De nuevo se ve tejido muscular liso en corte transversal pero ahora con más aumento. Como es típico, la distribución de los núcleos de las células musculares lisas no es uniforme. Así, en algunas regiones parece que hubiera hacinamiento de los núcleos *(recuadro inferior)*, mientras que en otras lo aparente es la escasez de núcleos *(recuadro superior)*. Esto es un reflejo de la orientación laterolateral de las células musculares lisas (en esta región las células están alineadas de tal modo que sus núcleos no han quedado incluidos en este plano de corte). El *detalle* muestra con más aumento esta región con pocos núcleos y permite identificar las siluetas circulares de tamaño variable de las células musculares lisas en el corte transversal. En el sitio en donde los núcleos son más abundantes, las células simplemente están alineadas de un modo que ha permitido que el corte incluyera el núcleo.

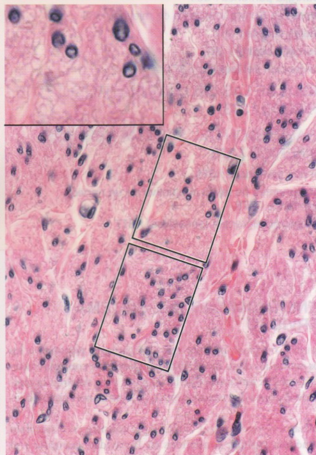
REFERENCIAS

CS, fascículos en corte transversal
DCT, tejido conjuntivo denso
DICT, tejido conjuntivo denso no modelado
LS, fascículos en corte longitudinal
SM, tejido muscular liso
SMC, células musculares lisas


DICT
CS
LS
LS
DICT
CS


DCT
SMC


SM
SM
DCT
SM
SM
DCT



Tejido nervioso

GENERALIDADES DEL SISTEMA NERVIOSO

El **sistema nervioso** permite que el organismo responda a los cambios continuos de su medio externo e interno y controla e integra las actividades funcionales de los órganos y los sistemas orgánicos. Desde el punto de vista anatómico, el sistema nervioso se divide en:

- **Sistema nervioso central (SNC)**, que consiste en el encéfalo y la médula espinal, contenidos en la cavidad craneana y el conducto vertebral, respectivamente.
- **Sistema nervioso periférico (SNP)**, que está compuesto por **nervios** craneales, espinales y periféricos que conducen impulsos desde el SNC (nervios eferentes o motores) y hacia él (nervios aferentes o sensitivos), conjuntos de somas neuronales situados fuera del SNC que reciben el nombre de **ganglios** y terminaciones nerviosas especializadas (tanto motoras como sensitivas). Las interacciones entre los nervios sensitivos (aferentes) que reciben los estímulos, el SNC que los interpreta y los nervios motores (eferentes) que inician las respuestas establecen **vías nerviosas**. Estas vías median acciones reflejas llamadas **arcos reflejos**. En los seres humanos la mayor parte de las neuronas sensitivas no entran en forma directa en el SNC sino que en cambio se comunican mediante terminaciones especializadas (sinapsis) con neuronas motoras ubicadas en la médula espinal.

Desde el punto de vista funcional, el sistema nervioso se clasifica en:

- **Sistema nervioso somático (SNS)** o **de la vida de relación**, que consiste en las partes somáticas [gr. *soma*, cuerpo] del SNC y el SNP. El SNS controla las funciones que se encuentran bajo el control voluntario consciente con excepción de los arcos reflejos. Provee inervación motora y sensitiva a todo el organismo excepto las vísceras, el músculo liso y las glándulas.
- **Sistema nervioso autónomo (SNA)** o **vegetativo**, formado por las partes autónomas del SNC y el SNP. El SNA provee inervación eferente motora involuntaria al músculo liso, al sistema de conducción del corazón (sistema cardionector) y a las glándulas. También provee inervación aferente sensitiva desde las vísceras (dolor y reflejos autónomos). El SNA se subclasifica en una **división simpática** y una **división parasimpática**. Un tercer componente del SNA, la **división entérica**, inerva el tubo digestivo. Se comunica con el SNC a través de las fibras nerviosas simpáticas y parasimpáticas, pero también puede funcionar en forma independiente de las otras dos divisiones del SNA (véase la p. 378).

COMPOSICIÓN DEL TEJIDO NERVIOSO

El tejido nervioso se compone de dos tipos principales de células: las neuronas y las células de sostén.

La **neurona** o **célula nerviosa** es la unidad funcional del tejido nervioso y se compone de un cuerpo celular o soma (que contiene el núcleo) y muchas prolongaciones de longitudes variables. Las neuronas están especializadas para recibir estímulos de otras neuronas y conducir los impulsos eléctricos a otras partes del tejido a través de sus prolongaciones. Están organizadas como una red de comunicaciones integrada, en la que es típico que varias neuronas vinculadas a la manera de los eslabones de una cadena participen en el envío de impulsos desde una parte del sistema hacia otra. Los contactos especializados entre las neuronas que permiten la transmisión de la información desde una célula nerviosa hasta la siguiente reciben el nombre de **sinapsis**.

Las **células de sostén** son células no conductoras que están en contacto estrecho con las neuronas. En el SNC se llaman **células neuróglicas**, **neuroglia** o sólo **glía**. El SNC contiene cuatro tipos de células neuróglicas: oligodendrocitos, astrocitos, microgliocitos y células ependimarias (véase la p. 367). En forma colectiva estas células reciben la denominación de **neuroglia central**. En el SNP las células de sostén se llaman **neuroglia periférica** y están representadas por las células de Schwann o lemocitos, las células satélite o anficitos y varias otras células asociadas con estructuras específicas. Las células de Schwann rodean las prolongaciones axónicas de las neuronas y las aíslan de las células y la matriz extracelular contiguas. En los ganglios del SNP las células de sostén se denominan **células satélite**, éstas rodean los somas neuronales (la parte de la célula que contiene el núcleo) y son análogas de las células de Schwann. Las células de sostén de los ganglios que hay en la pared del tubo digestivo reciben el nombre de **células neuróglicas entéricas**. Desde los puntos de vista morfológico y funcional son semejantes a las células neuróglicas del SNC (véase la p. 367).

Las funciones de los diversos tipos de células neuróglicas comprenden:

- Sostén físico (protección) para las neuronas.
- Aislamiento eléctrico para los somas y las prolongaciones de las neuronas que facilita la transmisión rápida de los impulsos nerviosos.
- Reparación de la lesión neuronal.
- Regulación del medio líquido interno del SNC.
- Eliminación de los neurotransmisores de las hendiduras sinápticas.
- Mecanismos de intercambio metabólico entre el sistema vascular y las neuronas del sistema nervioso.

Además de las neuronas y las células de sostén, tanto en el SNC como en el SNP hay un componente vascular extenso. Los vasos sanguíneos están separados del tejido nervioso por las láminas basales y una cantidad variable de tejido conjuntivo, según el tamaño del vaso. El límite entre los vasos sanguíneos y el tejido nervioso en el SNC excluye muchas sustancias que normalmente abandonan la circulación para introducirse en otros tejidos. Esta restricción selectiva a sustancias transportadas por la sangre en el SNC se conoce como **barrera hematoencefálica** y se comenta en la página 385.

El sistema nervioso permite responder con rapidez a los estímulos externos.

El sistema nervioso es producto de la evolución del sistema neuroefector simple de los animales invertebrados. En los sistemas nerviosos primitivos, para responder a los estímulos externos sólo se cuenta con arcos reflejos sencillos que comprenden un receptor y un efector. En los animales superiores y en los seres humanos, el SNS retiene la capacidad de responder a estímulos del medio externo a través de la acción de células efectoras (como las fibras musculares esqueléticas), pero las respuestas neuronales son infinitamente más variadas y van desde reflejos simples que sólo necesitan de la participación de la médula espinal hasta operaciones encefálicas complejas que incluyen la memoria y el aprendizaje.

La parte autónoma del sistema nervioso regula la función de los órganos internos.

Los efectores específicos en los órganos internos que responden a la información transmitida por las neuronas autónomas comprenden:

- **Músculo liso**, cuya contracción modifica el diámetro o la forma de las estructuras tubulares o las vísceras huecas como los vasos sanguíneos, el tubo digestivo, la vesícula biliar y la vejiga urinaria.
- **Células del sistema de conducción del corazón (fibras de Purkinje)**, cuya frecuencia inherente de despolarización regula el ritmo de contracción del músculo cardíaco y puede ser modificada por impulsos autónomos.
- **Epitelio glandular**, en el cual el sistema nervioso autónomo puede modificar la síntesis, la composición y la liberación de las secreciones.

La regulación de la función de los órganos internos comprende la cooperación estrecha entre el sistema nervioso y el sistema endocrino. Las neuronas en varias partes del encéfalo y en otros sitios se comportan como células secretoras y en conjunto se denominan **tejido neuroendocrino**. Los diversos papeles desempeñados por las neurosecreciones en la regulación de las funciones de los sistemas endocrino, digestivo, respiratorio, urinario y genital se comentan en capítulos siguientes.

LA NEURONA

La neurona es la unidad estructural y funcional del tejido nervioso.

El sistema nervioso humano contiene más de 10 000 millones de neuronas. Aunque su tamaño y su forma varían más que los de cualquier otro grupo celular del organismo, las neuronas pueden clasificarse en tres categorías generales.

- **Neuronas sensitivas**, que transmiten los impulsos desde los receptores hasta el SNC. Las prolongaciones de estas neuronas están incluidas en las fibras nerviosas aferentes somáticas y aferentes viscerales. Las **fibras aferentes somáticas** transmiten las sensaciones de dolor, temperatura, tacto y presión desde la superficie corporal. Además, estas fibras transmiten dolor y propiocepción (percepción de los movimientos y la posición del cuerpo) desde órganos internos (p. ej., músculos, tendones y articulaciones) para proveer al encéfalo información relacionada con la orientación del tronco y los miembros. Las **fibras aferentes viscerales** transmiten los impulsos de dolor y otras sensaciones desde los órganos internos, las membranas mucosas, las glándulas y los vasos sanguíneos.
- **Neuronas motoras**, que transmiten impulsos desde el SNC o los ganglios hacia células efectoras. Las prolongaciones de estas neuronas están incluidas en las fibras nerviosas eferentes somáticas y eferentes viscerales. Las **neuronas eferentes somáticas** envían impulsos voluntarios a los músculos esqueléticos. Las **neuronas eferentes viscerales** transmiten impulsos involuntarios al músculo liso, a las células del sistema cardionector (fibras de Purkinje) y a las glándulas (Fig. 12.1).

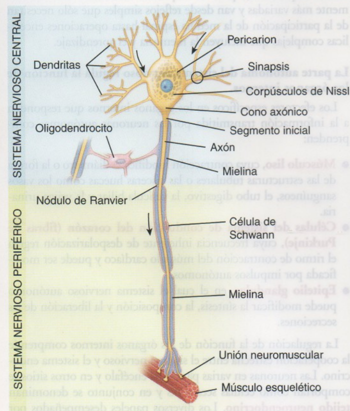


FIGURA 12.1 • Diagrama de una neurona motora. El pericarion, las dendritas y la porción inicial del axón están dentro del SNC. El axón abandona el SNC y, ya en el SNP, forma parte de un nervio (el cual no aparece en la figura) que se extiende hasta llegar a sus efectores (músculo estriado). En el SNC la mielina que reviste el axón es producida por el oligodendrocito y es parte de él; en el SNP la mielina es producida por la célula de Schwann y es parte de ella.

- **Interneuronas**, también llamadas **neuronas intercalares**, que forman una red integrada de comunicación entre las neuronas sensitivas y las neuronas motoras. Se calcula que más del 99,9% de todas las neuronas pertenece a esta red de integración.

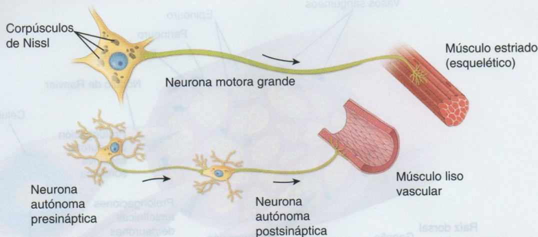
Los componentes funcionales de una neurona comprenden el cuerpo celular (soma), el axón, las dendritas y los contactos sinápticos.

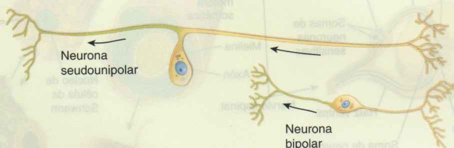
El **cuerpo celular**, **soma** o **pericarion** de una neurona contiene el núcleo y los orgánulos que mantienen la célula. Las prolongaciones que se extienden desde el soma constituyen la única característica estructural común a todas las neuronas. La mayoría de las neuronas tienen un solo **axón**, en general la prolongación más larga, que transmite los impulsos desde el soma neuronal hacia una terminación especializada (sinapsis) que entra en contacto con otra neurona o una célula efectora (p. ej., una fibra muscular o una célula epitelial glandular). Una neurona suele tener muchas **dendritas**, prolongaciones más cortas que transmiten impulsos desde la periferia (p. ej., otras neuronas) hacia el soma neuronal.

Las neuronas se clasifican según la cantidad de prolongaciones que se extienden desde el cuerpo neuronal.

La mayor parte de las neuronas pueden clasificarse anatómicamente de la siguiente manera:

- **Neuronas multipolares**, son las que tienen un axón y dos dendritas o más (Fig. 12.2). La dirección de los impulsos es desde las dendritas hacia el soma y desde éste hacia el axón o desde el cuerpo neuronal hacia el axón. En consecuencia, desde el punto de vista funcional, las dendritas y el soma de las neuronas multipolares son las porciones receptoras de la célula y su membrana plasmática está especialmente adaptada para la generación de impulsos. El axón es la porción conductora de la célula y su membrana plasmática está especializada para la conducción de impulsos. La porción final del axón, la terminación sináptica, contiene diversos neurotransmisores, es decir pequeñas moléculas cuya liberación a la altura de la sinapsis afecta otras neuronas, células musculares y células epiteliales glandulares. Las **neuronas motoras** y las **interneuronas** constituyen la mayor parte de las neuronas multipolares del sistema nervioso.
- **Neuronas bipolares**, son las que poseen un axón y una dendrita (véase la Fig. 12.2). Las neuronas bipolares son infrecuentes. Lo más común es que se asocien con los receptores de los **sentidos especiales** (gusto, olfato, oído, vista y equilibrio). En general se encuentran en la retina del ojo y en los ganglios del nervio vestibulococlear (nervio craneal VIII) del oído. Algunas neuronas de este grupo no se ajustan a las generalizaciones descritas antes. Por ejemplo, las células amacrinas de la retina carecen de axones y los receptores olfatorios se parecen a las neuronas de los sistemas nerviosos primitivos porque retienen una ubicación superficial y permanecen como una población celular de renovación lenta.
- **Neuronas seudounipolares**, son las que tienen una prolongación, el axón, que se divide cerca del soma neuronal en dos largas prolongaciones. Una rama axónica se extiende hacia la periferia y otra lo hace hacia el SNC (véase la Fig. 12.2). Las dos ramas axónicas son las unidades de conducción. Los impulsos se generan en las arborizaciones (ramificaciones) periféricas de la neurona que son la porción receptora de la célula. Cada neurona seudounipolar se desarrolla a partir de una neurona bipolar conforme su axón y su dendrita migran





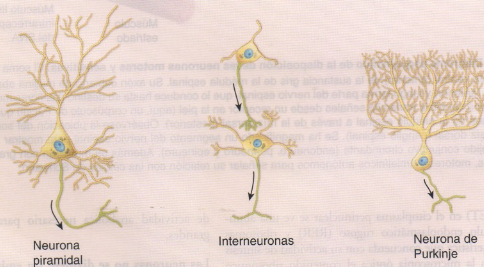


FIGURA 12.2 • Diagramas de diferentes tipos de neuronas. Los somas de las neuronas seudounipolares, bipolares y autónomas postsinápticas están situados fuera del SNC. Las neuronas de Purkinje y las neuronas piramidales están restringidas en el SNC; muchas tienen arborizaciones dendríticas intrincadas que facilitan su identificación. La rama axónica centrípeta y todos los axones del resto de las células están indicados en *verde*.

alrededor del soma neuronal y se fusionan en una prolongación única. La mayor parte de las neuronas seudounipolares son **neuronas sensitivas** ubicadas cerca del SNC (Fig. 12.3). Los somas de las neuronas sensitivas están situados en los **ganglios espinales** y en los **ganglios de los nervios craneales**.

- **Neuronas unipolares** que originalmente tienen una sola prolongación y son típicas de los ganglios de los invertebrados.

Soma neuronal

El cuerpo celular de una neurona tiene las características del cuerpo de las células sintetizadoras de proteínas.

El cuerpo celular (soma, pericarion) es la región dilatada de la neurona que contiene un núcleo eucromático grande con un nucléolo prominente y el **citoplasma perinuclear** circundante (Fig. 12.4a y Lámina 27, p. 390). Con el microscopio electrónico de

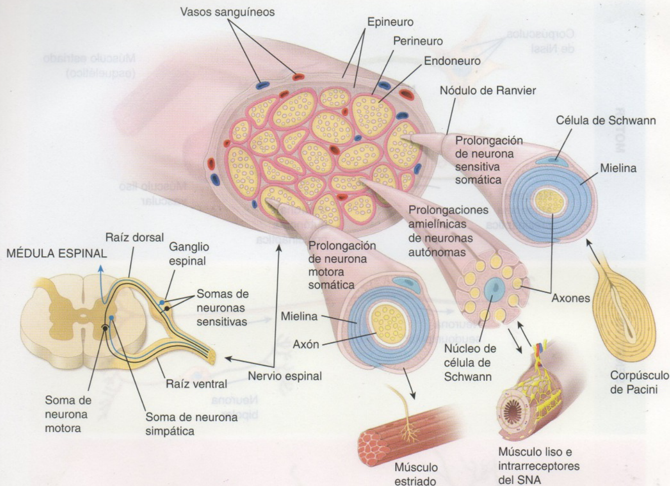


FIGURA 12.3 • **Diagrama esquemático de la disposición de las neuronas motoras y sensitivas.** El soma de la neurona motora está ubicado en el asta ventral (anterior) de la sustancia gris de la médula espinal. Su axón cubierto de mielina abandona la médula a través de la raíz ventral (anterior) y luego forma parte del nervio espinal, que lo conduce hasta su destino (las fibras musculares estriadas esqueléticas). La neurona sensitiva transmite señales desde un receptor en la piel (aquí, un corpúsculo de Pacini) que viajan por el nervio espinal y se introducen en la médula espinal a través de la raíz dorsal (posterior). Obsérvese la ubicación del soma neuronal en el ganglio sensitivo de la raíz dorsal (ganglio espinal). Se ha magnificado un segmento del nervio espinal para mostrar la relación entre las fibras nerviosas y el tejido conjuntivo circundante (endoneuro, perineuro y epineuro). Además se muestran con gran aumento segmentos de axones sensitivos, motores y amielínicos autónomos para señalar su relación con las células de Schwann.

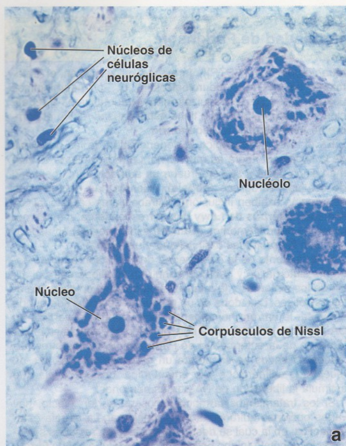
transmisión (MET) en el citoplasma perinuclear se ve una abundancia de retículo endoplasmático rugoso (RER) y ribosomas libres, una característica que concuerda con su actividad de síntesis de proteínas. En la microscopia óptica el contenido ribosómico aparece en la forma de pequeñas granulaciones, los **corpúsculos de Nissl**, que se tiñen intensamente con los colorantes básicos y metacromáticamente con la tionina (véase la Fig. 12.4a). Cada corpúsculo de Nissl corresponde a un rimero de RER. El citoplasma perinuclear también contiene muchas mitocondrias, un gran aparato de Golgi alrededor del núcleo, lisosomas, microtúbulos, neurofilamentos (filamentos intermedios), vesículas de transporte e inclusiones (Fig. 12.4b). Los corpúsculos de Nissl, los ribosomas libres y, a veces, el aparato de Golgi se extienden dentro de las dendritas pero no dentro del axón. Esta región del soma neuronal, llamada **cono axónico**, carece de orgánulos citoplasmáticos grandes y sirve como hito para distinguir los axones de las dendritas en las preparaciones tanto para el microscopio óptico como para el MET.

El núcleo eucromático, el nucléolo voluminoso, el aparato de Golgi prominente y los corpúsculos de Nissl indican el alto nivel de actividad anabólica necesario para mantener estas células grandes.

Las neuronas no se dividen; sin embargo, en algunas regiones del encéfalo hay células madre nerviosas que son capaces de diferenciarse y reemplazar neuronas lesionadas.

Aunque las neuronas no se duplican, sus componentes subcelulares se recambian con regularidad y tienen vidas medias moleculares que se miden en horas, días y semanas. La necesidad constante de reemplazar enzimas, sustancias transmisoras, componentes de la membrana y otras moléculas complejas explica los rasgos morfológicos característicos de un alto nivel de actividad sintética. Las moléculas proteicas neosintetizadas se transportan a sitios distantes dentro de una neurona en un proceso conocido como **transporte axónico** (p. 363).

En general se acepta que las neuronas no se dividen. Sin embargo, se ha demostrado recientemente que el encéfalo adulto retiene algunas células con potencial para regenerarse. En ciertas regiones del encéfalo, como el bulbo olfatorio y el giro dentado del hipocam-



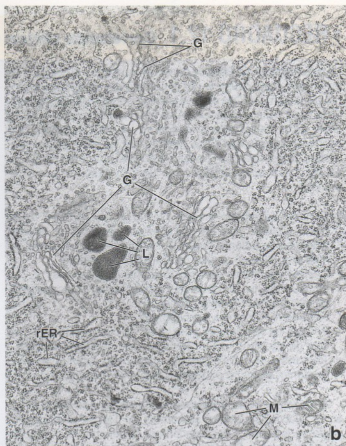


FIGURA 12.4 • **Somas neuronales. a.** En esta microfotografía se ve una región del asta ventral (anterior) de una médula espinal humana teñida con azul de toluidina. Son visibles las características típicas de los somas neuronales, a saber: grandes núcleos esferoidales pálidos con un solo nucléolo prominente y corpúsculos de Nissl abundantes en el pericarion. Los núcleos pequeños en su mayor parte pertenecen a células de la neuroglia. El resto del campo consiste en fibras nerviosas y citoplasmas de células de la neuroglia central. 640 ×. **b.** Microfotografía electrónica de un soma neuronal. El citoplasma contiene agrupaciones de ribosomas libres y cisternas del retículo endoplasmático rugoso (*rER*) que forman los corpúsculos de Nissl de la microscopia óptica. El aparato de Golgi (*G*) aparece como regiones aisladas de vesículas y sacos aplanados. Los otros orgánulos característicos son mitocondrias (*M*) y lisosomas (*L*). Los neurofilamentos y los microtúbulos son difíciles de discernir con este aumento relativamente bajo. 15.000 ×.

po, estas **células madre nerviosas** son capaces de dividirse y generar neuronas nuevas. Se caracterizan por la expresión prolongada de una proteína de filamento intermedio de 240 kDa, la **nestina**, la cual se utiliza para identificar estas células por métodos histoquímicos. **Las células madre nerviosas también tienen la capacidad de migrar hacia sitios de lesión y diferenciarse en neuronas nuevas. Estudios de investigación en modelos animales demuestran que las nuevas células generadas maduran hasta convertirse en neuronas funcionales en el encéfalo del mamífero adulto. Estos hallazgos podrían conducir a estrategias terapéuticas que utilicen células madre nerviosas para reemplazar neuronas destruidas o dañadas por trastornos neurodegenerativos como las enfermedades de Alzheimer y de Parkinson.**

Dendritas y axones

Las dendritas son prolongaciones receptoras que reciben estímulos de otras neuronas o del medio externo.

La función principal de las **dendritas** es recibir información de otras neuronas o del medio externo y transmitirla hacia el soma neuronal. Por lo general, las dendritas están situadas en la vecindad del cuerpo de la neurona. Tienen un diámetro mayor que los axones, no están mielinizadas, se adelgazan hacia su extremo libre y presentan extensas ramificaciones llamadas **arborizaciones dendríticas**. Las arborizaciones dendríticas aumentan significativamente la extensión de la superficie receptora de una neurona. Muchos tipos neuronales se caracterizan por la extensión y la forma de sus arborizaciones dendríticas (véase la Fig. 12.2). En general, el contenido del soma neuronal y de las dendritas es semejante, con la excepción del aparato de Golgi. Otros orgánulos característicos del cuerpo celular, como los ribosomas y el RER, también se encuentran en las dendritas, en especial a la altura de sus bases.

Los axones son prolongaciones efectoras que transmiten estímulos a otras neuronas o a células efectoras.

La función principal del **axón** es transmitir información de manera centrífuga, o sea desde el soma de una neurona hacia otra neurona o hacia una célula efectora, como una célula muscular. *Cada neurona tiene un solo axón* que puede ser muy largo. Los axones provenientes de neuronas ubicadas en los núcleos motores del SNC **(neuronas de Golgi tipo I)** pueden tener que extenderse más de un metro para alcanzar sus dianas efectoras, los músculos esqueléticos. En cambio, las interneuronas del SNC **(neuronas de Golgi tipo II)** poseen un axón muy corto. Aunque un axón puede dar ori-

• RECUADRO 12.1 Correlación clínica: enfermedad de Parkinson

La **enfermedad de Parkinson** es un trastorno neurológico de progresión lenta causado por la pérdida de neuronas secretoras de dopamina (DA) en la sustancia negra y en los ganglios de la base del encéfalo. La DA es un neurotransmisor responsable de la transmisión sináptica en las vías nerviosas que coordinan la actividad fluida y precisa de los músculos esqueléticos. La desaparición de las neuronas secretoras de DA se asocia con un conjunto clásico de signos y síntomas que comprende:

- Temblor de reposo en los miembros, en especial de la mano cuando está en una posición relajada; el temblor suele incrementarse durante el estrés y con frecuencia es más pronunciado en uno de los lados del cuerpo.
- Rigidez o aumento del tono en todos los músculos.
- Lentitud de los movimientos (bradicinesia) e incapacidad de iniciar el movimiento (acinesia).
- Falta de movimientos espontáneos.
- Pérdida de los reflejos posturales, lo cual conduce a una falta de equilibrio y un andar anormal (marcha festinante).
- Trastornos del habla (palabra escandida); lentitud de pensamiento; escritura pequeña y retorcida (micrografía).

La etiología de la **enfermedad de Parkinson idiopática**, en la cual las neuronas secretoras de DA en la sustancia negra se lesionan y desparecen por degeneración o apoptosis, no se conoce. Sin embargo, algunos indicios señalan una predisposición hereditaria; alrededor del 20% de los pacientes parkinsonianos tiene algún miembro de su familia con síntomas similares.

Algunos signos y síntomas que se parecen a los de la enfermedad de Parkinson idiopática también pueden ser causados por infecciones (p. ej., encefalitis), toxinas (p. ej., metilfeniltetrahidropiridina [MPTP]), fármacos utilizados en el tratamiento de trastornos neurológicos (p. ej., los neurolépticos usados para tratar la esquizofrenia) y traumatismos a repetición. El cuadro clínico que tiene estas causas recibe el nombre de **parkinsonismo secundario**.

En el nivel microscópico la degeneración de las neuronas de la sustancia negra es muy obvia. La región pierde su pigmentación típica y se comprueba un aumento de la cantidad de células neuróglicas (**gliosis**). Además, las neuronas de esta región exhiben inclusiones intracelulares características llamadas **cuerpos de Lewy** que corresponden a una acumulación de neurofilamentos (filamentos intermedios) en asociación con las proteínas α-sinucleína y ubiquitina.

El tratamiento de la enfermedad de Parkinson es primariamente sintomático y debe conseguir un equilibrio entre el alivio de los síntomas y la minimización de los efectos colaterales psicóticos. La L-dopa es un precursor de la DA que puede atravesar la barrera hematoencefálica y luego convertirse en DA. Con frecuencia es el agente primario que se usa en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Entre los otros fármacos utilizados se encuentra un grupo de bloqueantes de receptores colinérgicos y la amantadina, una sustancia que estimula la liberación de DA por las neuronas.

Si los tratamientos farmacológicos no surten efecto, hay varias opciones quirúrgicas para considerar. La cirugía estereotáctica, en la cual se destruyen núcleos en regiones selectivas del encéfalo (globo pálido, tálamo) con una sonda termocoagulante insertada en el parénquima encefálico, puede ser eficaz en algunos casos. Se están desarrollando varios procedimientos quirúrgicos nuevos, pero todavía se hallan en etapas experimentales. Entre ellos se encuentra el trasplante de neuronas secretoras de DA en la sustancia negra para reemplazar las células nerviosas destruidas.

gen a una ramificación recurrente cerca del soma neuronal (es decir, una ramita que describe un giro que la hace retornar hacia el soma; véase la Fig. 12.1) y a otras ramas colaterales, las ramificaciones más extensas del axón se producen en la vecindad de sus dianas.

El axón tiene su origen en el **cono axónico**, que suele carecer de orgánulos citoplasmáticos grandes como corpúsculos de Nissl y cisternas del aparato de Golgi. No obstante, los microtúbulos, los neurofilamentos, las mitocondrias y las vesículas de transporte atraviesan el cono axónico hacia el interior del axón. La región del axón entre el vértice del cono axónico y el comienzo de la vaina de mielina (véase más adelante) se denomina **segmento inicial**. El segmento inicial es el sitio donde se genera un **potencial de acción** en el axón. El potencial de acción (que se explica con un detalle mayor más adelante) es estimulado por impulsos transmitidos hacia el cono axónico desde la membrana del soma neuronal después de que otros impulsos se reciben en las dendritas o el cuerpo neuronal mismo.

Algunas terminaciones axónicas grandes son capaces de sintetizar localmente proteínas que participarían en procesos de memoria.

Casi todas las moléculas proteicas estructurales y funcionales se sintetizan en el pericarion. Estas moléculas se distribuyen a los axones y las dendritas mediante los **sistemas de transporte axónico** y **dendrítico** (descritos en la p. 363). Sin embargo, en contraste con la opinión general de que el pericarion es el único sitio de síntesis proteica, estudios recientes proveen indicios de síntesis local de proteínas axónicas en algunas terminaciones nerviosas grandes. Algunas terminaciones axónicas neuronales (p. ej., de la retina) contienen polirribosomas con una maquinaria de traducción completa para la síntesis de proteínas. Estas regiones bien definidas dentro de las terminaciones axónicas, llamadas **placas periaxoplasmáticas**, poseen las características bioquímicas y moleculares de la síntesis proteica activa. La síntesis proteica en las placas periaxoplasmáticas es modulada por la actividad neuronal. Estas proteínas participarían en los procesos de memoria celular neuronal.

Sinapsis

Las neuronas se comunican con otras neuronas y con células efectoras por medio de sinapsis.

Las **sinapsis** son relaciones de contigüidad especializadas entre neuronas que facilitan la transmisión de los impulsos desde una neurona (presináptica) hacia otra (postsináptica). Las sinapsis también se producen entre axones y células efectoras (dianas) como las fibras musculares y las células glandulares. Las sinapsis entre neuronas pueden clasificarse morfológicamente en:

- **Axodendríticas**, que ocurren entre axones y dendritas;

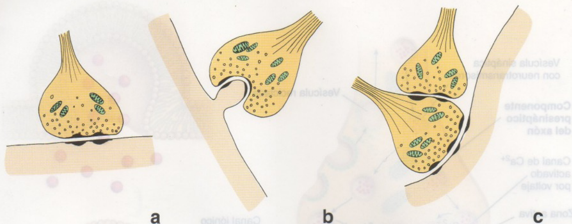


FIGURA 12.5 • **Diagrama esquemático de diferentes tipos de sinapsis. a.** Axodendrítica o axosomática. **b.** Axodendrítica, en la cual la terminación axónica hace sinapsis con una espina dendrítica. **c.** Axoaxónica. Las sinapsis axoaxónicas pueden estimular o inhibir las sinapsis axodendríticas (o axosomáticas) (modificado de Barr ML. The Human Nervous System. New York: Harper & Row; 1979).

- **Axosomáticas**, que se producen entre axones y el soma neuronal o
- **Axoaxónicas**, que ocurren entre axones y axones (Fig. 12.5).

Las sinapsis no pueden resolverse en las preparaciones de rutina teñidas con hematoxilina y eosina (H-E). Sin embargo, los métodos de impregnación metálica (p. ej., técnica de Golgi) no sólo permiten ver la forma general de algunas neuronas sino también las sinapsis como corpúsculos ovales en la superficie de la neurona receptora. Es típico que un axón establezca varios de estos contactos en forma de botones con la porción receptora de la neurona. Con frecuencia, el axón de una neurona emisora transcurre a lo largo de la superficie de la neurona receptora y establece varios contactos sinápticos llamados **boutons en passant** [fr. *botones de paso*].

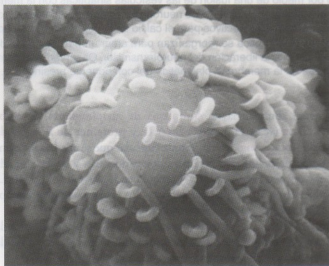


FIGURA 12.6 • **Microfotografía electrónica de barrido del soma neuronal.** Esta microfotografía muestra el soma de una neurona. Pueden verse terminaciones axónicas que forman sinapsis, y también numerosos corpúsculos ovoides con apéndices alargados como colas. Cada corpúsculo ovoide corresponde a una terminación axónica de una neurona diferente que establece contacto sináptico con este soma. 76.000 × (gentileza del Dr. George Johnson).

Luego el axón continúa su camino hasta que al final se ramifica en una estructura conocida como **teledendrón** cuyos extremos dilatados reciben el nombre de **botones** o **bulbos terminales**. La cantidad de sinapsis en una neurona o en sus prolongaciones, que puede variar desde unas pocas hasta decenas de miles por célula nerviosa (Fig. 12.6), parece que está directamente relacionada con la cantidad de impulsos que ella recibe y procesa.

Las sinapsis se clasifican en químicas y eléctricas.

La clasificación depende del mecanismo de conducción de los impulsos nerviosos y de la manera en que se genera el potencial de acción en las células diana. Así, las sinapsis también pueden clasificarse de la siguiente manera:

- **Sinapsis químicas**, en las que la conducción de los impulsos se consigue por la liberación de sustancias químicas (neurotransmisores) desde la neurona presináptica. Los neurotransmisores luego se difunden a través del estrecho espacio intercelular que separa la neurona presináptica de la neurona postsináptica o la célula diana.
- **Sinapsis eléctricas**, que son comunes en invertebrados y contienen uniones de hendidura (nexos) que permiten el movimiento de iones entre las células y, en consecuencia, permiten la propagación directa de una corriente eléctrica de una célula a otra. Estas sinapsis no necesitan neurotransmisores para funcionar. Las **uniones de hendidura** entre las células musculares lisas y entre las células musculares cardíacas son equivalentes en mamíferos de las sinapsis eléctricas.

Una sinapsis química típica contiene un componente presináptico, una hendidura sináptica y una membrana postsináptica.

Los componentes de una sinapsis química típica son los siguientes:

- **Componente presináptico** (elemento presináptico, botón sináptico, botón terminal), el extremo de la prolongación neuronal desde el que se liberan los neurotransmisores. El componente presináptico se caracteriza por la presencia de **vesículas sinápticas**, estructuras limitadas por membrana con un diámetro que oscila entre 30 y 100 nm y en cuyo interior se almacenan los

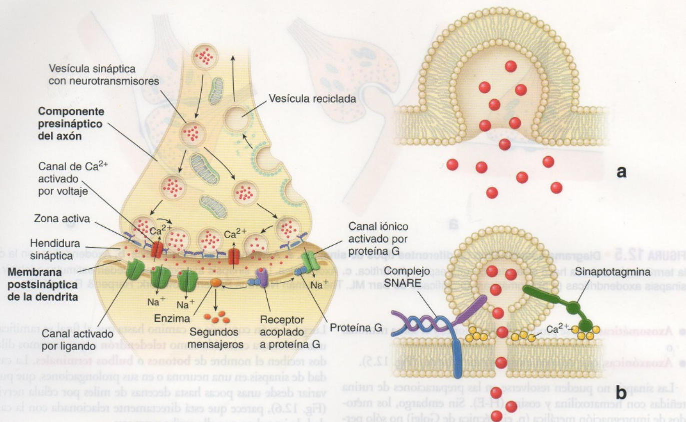


FIGURA 12.7 • **Diagrama de una sinapsis química axodendrítica.** En este diagrama se ilustran los tres componentes de una sinapsis típica. El botón presináptico está ubicado en el extremo distal del axón desde donde se liberan los neurotransmisores. El componente presináptico del axón se caracteriza por la presencia de numerosas vesículas sinápticas con neurotransmisor. La membrana plasmática del botón presináptico se recicla por medio de la formación de vesículas endocíticas con cubierta de clatrina. La hendidura sináptica separa el botón presináptico axónico de la membrana postsináptica dendrítica. La membrana postsináptica de la dendrita con frecuencia se caracteriza por una densidad postsináptica y contiene receptores con afinidad por los neurotransmisores. Obsérvese que hay dos tipos de receptores: moléculas de color verde que corresponden a canales activados por neurotransmisor y la estructura de color violeta que corresponde a un receptor acoplado a proteínas G, el cual cuando se une a un neurotransmisor puede actuar sobre canales iónicos activados por proteínas G o sobre enzimas que catalizan la producción de un segundo mensajero. **a.** Diagrama que ilustra la opinión actual sobre la liberación de los neurotransmisores desde el botón presináptico por medio de una fusión de las vesículas sinápticas con la membrana presináptica. **b.** Diagrama que ilustra un nuevo mecanismo propuesto para la liberación de los neurotransmisores mediante la porocitosis. En este mecanismo, la vesícula sináptica se adhiere y se yuxtapone a canales selectivos para el calcio en la membrana presináptica. En presencia de Ca^{2+} las bicapas lipídicas de la vesícula y la membrana presináptica se reorganizan para crear un poro temporal de 1 nm que comunica la luz de la vesícula con la hendidura sináptica, lo cual permite la liberación del neurotransmisor. Obsérvense el complejo SNARE y la sinaptotagmina que sujetan la vesícula a las zonas activas de la membrana plasmática del componente presináptico.

neurotransmisores (Fig. 12.7). La unión de las vesículas sinápticas a la membrana plasmática presináptica y su fusión con ella es mediada por una familia de proteínas transmembrana llamada **SNARE** (del inglés, *soluble NSF [N-ethylmaleimide-sensitive factor] attachment receptor* = receptor de adhesión de NSF [factor sensible a la N-etilmaleimida] soluble) (véase la p. 35). Las proteínas SNARE específicas que participan en esta actividad se conocen como proteínas **v-SNARE** (unidas a vesículas) y **t-SNARE** (unidas a membrana diana [en inglés, *target membrane*] y que se encuentran en regiones especializadas de la membrana presináptica). Otra proteína unida a vesículas denominada **sinaptotagmina 1** luego reemplaza al complejo SNARE, el cual a continuación es desarmado y reciclado por el complejo proteico NSF/SNAP25. En el lado citoplasmático de la membrana plasmática presináptica hay acumulaciones densas de proteínas. Estas densidades presinápticas corresponden a regiones especializadas, las llamadas **zonas activas**, en donde se acoplan las vesículas sinápticas y se liberan los neurotransmisores. Las zonas activas tienen abundancia de **complejos de acoplamiento de Rab-GTPasa** (véase la p. 35), **t-SNARE** y **proteínas de fijación de sinaptotagmina**. La membrana vesicular que se añade a la membrana presináptica se recupera por endocitosis y es reprocesada en vesículas sinápticas por el retículo endoplasmático liso (REL) ubicado en la terminación nerviosa. En el componente presináptico también hay muchas mitocondrias pequeñas.

- **Hendidura sináptica**, es el espacio de 20 a 30 nm que separa la neurona presináptica de la neurona postsináptica o de la célula diana y que el neurotransmisor debe atravesar.
- **Membrana postsináptica** (componente postsináptico), contiene sitios receptores con los que interacciona el neurotransmisor. Este componente está formado por una porción de la membrana plasmática de la neurona postsináptica (Fig. 12.8) y se caracteriza por una capa subyacente de material denso. Esta **densidad postsináptica** corresponde a un intrincado complejo de proteínas interconectadas que cumplen muchas funciones como la transducción de una interacción neurotransmisor-receptor en



FIGURA 12.8 ● Microfotografía electrónica de prolongaciones nerviosas en la corteza cerebral. En el centro de la foto se ve una sinapsis, en la cual una terminación axónica aparece en contacto estrecho con una dendrita. El botón terminal del axón contiene muchas vesículas sinápticas de aspecto redondeado que contienen neurotransmisor. La membrana postsináptica de la dendrita exhibe un material electrodenso subplasmalémico (densidad postsináptica). En la hendidura sináptica (espacio intercelular a la altura de la sinapsis) también hay una sustancia de densidad semejante. 76.000 × (gentileza de los Dres. George D. Pappas y Virginia Kriho).

una señal intracelular, la fijación de los receptores de neurotransmisores en la membrana plasmática y su tránsito hacia ella y la fijación de diversas proteínas que modulan la actividad de los receptores.

Transmisión sináptica

Canales de Ca^{2+} activados por voltaje en la membrana presináptica regulan la liberación del neurotransmisor.

Cuando un impulso nervioso alcanza el botón sináptico, la inversión de voltaje a través de la membrana producida por el impulso (llamada **despolarización**) determina la apertura de **canales de Ca^{2+} activados por voltaje** en la membrana del botón. La entrada de Ca^{2+} desde el espacio extracelular causa la migración de las vesículas sinápticas hacia la membrana presináptica y su fusión con ella, lo cual produce la liberación del neurotransmisor hacia la hendidura sináptica por exocitosis. El acoplamiento y la fusión de las vesículas son impulsados principalmente por las acciones de las proteínas SNARE y la sinaptotagmina. Una alternativa a la liberación masiva del neurotransmisor luego de la fusión vesicular es el proceso de la **porocitosis**, en el cual las vesículas ancladas en las zonas activas liberan neurotransmisores a través de un poro temporal que conecta la luz de la vesícula con la hendidura sináptica. El neurotransmisor se difunde entonces a través de la hendidura sináptica. Al mismo tiempo, la membrana presináptica del botón sináptico que liberó el neurotransmisor forma rápidamente vesículas endocíticas que retornan al compartimiento endosómico del botón para reciclarse o recargarse con el neurotransmisor.

El neurotransmisor se une a canales activados por neurotransmisor o a receptores acoplados a proteínas G ubicados en la membrana postsináptica.

Las moléculas de neurotransmisor liberadas se unen a la porción extracelular de los receptores de la membrana postsináptica llamados **canales activados por neurotransmisores**. La unión del neurotransmisor induce un cambio de la conformación de estas proteínas canal que determina la apertura de su poro. La respuesta que se genera al final depende de la identidad del ión que entra en la célula. Por ejemplo, el ingreso de Na^+ causa una despolarización local en la membrana postsináptica que, en condiciones favorables (cantidad suficiente de neurotransmisor y duración adecuada de su liberación), induce la apertura de **canales de Na^+ activados por voltaje**, con lo que se genera un impulso nervioso.

Algunos neurotransmisores compuestos por aminoácidos o aminas pueden unirse a **receptores acoplados a proteínas G** para generar respuestas postsinápticas de duración mayor y más diversas. El neurotransmisor se une a una proteína transmembrana receptora ubicada en la membrana postsináptica. La unión al receptor activa proteínas G que se desplazan a lo largo de la superficie intracelular de la membrana postsináptica y al final activan proteínas efectoras. Estas proteínas efectoras pueden inducir **canales iónicos acoplados a proteínas G** o **enzimas** transmembrana que catalizan la síntesis de moléculas con función de segundo mensajero (p. 335). Varios neurotransmisores (p. ej., acetilcolina) pueden tener acciones postsinápticas diferentes, según el sistema receptor sobre el cual actúen (véase más adelante).

Porocitosis es el nombre dado a la secreción de neurotransmisor que no comprende la fusión de vesículas sinápticas con la membrana presináptica.

Para explicar la liberación regulada de los neurotransmisores recientemente se ha postulado un mecanismo alternativo de secreción, llamado **porocitosis**, que tiene su fundamento en la evaluación de los datos fisiológicos y de la organización estructural de las sinapsis nerviosas. En este mecanismo la secreción desde las vesículas ocurre sin fusión de la membrana vesicular con la membrana presináptica. En cambio, la vesícula sináptica es sujetada a la membrana presináptica, junto a canales de Ca^{2+} selectivos, por las proteínas SNARE y sinaptotagmina. En presencia de Ca^{2+} las membranas vesicular y presináptica se reorganizan para crear un poro temporal de 1 nm que conecta la luz de la vesícula con la hendidura sináptica. Los neurotransmisores entonces pueden liberarse en forma controlada a través de estos poros temporales de la membrana (véase la Fig. 12.7).

La naturaleza química del neurotransmisor determina el tipo de respuesta en esa sinapsis en la generación de impulsos nerviosos.

La liberación de neurotransmisor por el componente presináptico puede causar **excitación** o **inhibición** en la membrana postsináptica.

- En las **sinapsis excitadoras**, la liberación de neurotransmisores como **acetilcolina, glutamina** o **serotonina** abre **canales de Na^+ activados por neurotransmisor** (u otros canales catiónicos) que permiten una entrada de Na^+ que causa la inversión local del voltaje de la membrana postsináptica hasta un nivel umbral (despolarización). Esto conduce a la iniciación de un potencial de acción y a la generación de un impulso nervioso.
- En las **sinapsis inhibidoras**, la liberación de neurotransmisores como **ácido γ-aminobutírico (GABA)** o **glicina** abre **canales de Cl^- activados por neurotransmisor** (u otros canales aniónicos) que permiten la entrada de Cl^- en la célula y la hiperpolarización de la membrana postsináptica, lo cual la torna aún más negativa. En estas sinapsis la generación de un potencial de acción se vuelve así más difícil.

La generación definitiva de un impulso nervioso en una neurona postsináptica depende de la suma de los impulsos excitadores e inhibidores que llegan a la neurona. Esto permite la regulación precisa de la reacción de una neurona postsináptica (o fibra muscular o célula glandular). La función de las sinapsis no es simplemente transmitir impulsos de manera inalterada de una neurona a otra, sino que las sinapsis permiten el procesamiento de los impulsos recibidos por las neuronas. Es típico que el impulso que pasa de la neurona presináptica a la célula postsináptica sea modificado en la sinapsis por otras neuronas que, aunque no forman parte de la vía directa, aun así tienen acceso a la sinapsis (véase la Fig. 12.5). Estas otras neuronas pueden ejercer influencia sobre la membrana de la neurona presináptica o de la neurona postsináptica y facilitar o inhibir la transmisión de los impulsos. La generación de impulsos en la neurona postsináptica se debe a la acción sumatoria de centenares de sinapsis.

Neurotransmisores

Varias moléculas que actúan como **neurotransmisores** han sido identificadas en diversas partes del sistema nervioso. Los neurotransmisores más comunes son los siguientes:

- **Acetilcolina (ACh)**. La ACh es el neurotransmisor entre los axones y el músculo estriado a la altura de las uniones neuromusculares (véase la p. 322) y también sirve como neurotransmisor en el SNA. Las neuronas simpáticas y parasimpáticas presinápticas y sus efectores liberan ACh. Las neuronas parasimpáticas postsinápticas, al igual que un tipo específico de neurona simpática postsináptica que inerva las glándulas sudoríparas, también secretan ACh. Las neuronas que utilizan ACh como su neurotransmisor reciben el nombre de **neuronas colinérgicas**. Los receptores para ACh en la membrana postsináptica se denominan **receptores colinérgicos** y se dividen en dos clases según interacciones con la muscarina, aislada del hongo venenoso *Amanita muscaria* **(receptor muscarínico)**, o con la nicotina, aislada de la planta del tabaco **(receptor nicotínico)**. El receptor muscarínico en el corazón es un ejemplo de receptor acoplado a proteínas G vinculado con canales de K^+. La liberación de ACh debida a la estimulación parasimpática del corazón abre canales de K^+, lo cual produce la hiperpolarización de las fibras musculares cardíacas. Esta hiperpolarización disminuye la frecuencia de la contracción rítmica del corazón. En cambio, el receptor nicotínico en los músculos esqueléticos es un canal de Na^+ activado por neurotransmisor. La apertura de este canal causa una despolarización rápida de las fibras musculares esqueléticas y la iniciación de la contracción. Diversos fármacos afectan la liberación de la ACh hacia la hendidura sináptica, como también afectan la unión a sus receptores. **Por ejemplo, el *curare*, veneno aplicado a las puntas de las flechas por aborígenes sudamericanos, se une a canales de Na^+ y bloquea la acción de los receptores colinérgicos nicotínicos, lo cual produce parálisis muscular. La *atropina*, un alcaloide extraído del vegetal *Atropa belladonna*, bloquea la acción de los receptores colinérgicos muscarínicos. La toxina botulínica producida por *Clostridium botulinum* que prolifera en las carnes y los vegetales mal envasados inhibe la liberación de la ACh. La inhibición de la liberación de ACh conduce a una estimulación menor de los receptores, lo cual causa parálisis de los músculos esqueléticos, incluidos los músculos respiratorios.**
- **Catecolaminas** como la **noradrenalina (norepinefrina, NE)**, la **adrenalina (epinefrina, EPI)** y la **dopamina (DA)**. Estos neurotransmisores se sintetizan en una serie de reacciones enzimáticas a partir del aminoácido tirosina. Las neuronas que utilizan catecolaminas como su neurotransmisor reciben el nombre de **neuronas catecolaminérgicas**. Las catecolaminas son secretadas por las células del SNC que intervienen en la regulación del movimiento, el humor y la atención. Las neuronas que utilizan adrenalina (epinefrina) como su neurotransmisor se denominan **neuronas adrenérgicas**. Todas contienen una enzima que convierte NE en adrenalina (EPI) que sirve como transmisor entre los axones simpáticos postsinápticos y sus efectores en el SNA. **La EPI también es secretada por las células endocrinas (células cromafines) de la médula suprarrenal durante la respuesta de "lucha o huida".**
- **Serotonina** o **5-hidroxitriptamina (5-HT)**. La serotonina se forma por la hidroxilación y la descarboxilación del triptófano. Actúa como neurotransmisor en las neuronas del SNC y del sistema nervioso entérico. Las neuronas que utilizan la serotonina como su neurotransmisor reciben el nombre de **serotoninérgicas**. Luego de la liberación de la serotonina, una parte se recicla por recaptación en neuronas serotoninérgicas presinápticas.
- **Aminoácidos** como γ-aminobutirato (GABA), glutamato (GLU), aspartato (ASP) y glicina (GLY). Estos aminoácidos también actúan como neurotransmisores, sobre todo en el SNC.
- **Óxido nítrico (NO)**, un gas simple con propiedades de radical libre. Se ha descubierto que también actúa como neurotransmisor. En concentraciones bajas, el NO transmite impulsos nerviosos de una neurona a otra. A diferencia de otros neurotransmisores, que se sintetizan en el soma neuronal y se almacenan en vesículas sinápticas, el NO se sintetiza dentro de la sinapsis y se usa de inmediato. Se postula que el neurotransmisor excitador GLU induce una reacción en cadena en la cual se activa la **NO sintetasa** para producir NO, que a su vez se difunde desde el botón presináptico a través de la hendidura sináptica y la membrana postsináptica hacia la célula contigua, lo cual en última instancia conduce a la generación de un potencial de acción.
- **Péptidos pequeños.** También se ha demostrado que varios péptidos pequeños actúan como transmisores sinápticos. Entre ellos se encuentran la **sustancia P** (llamada así porque se descubrió originalmente en polvo de extractos acetónicos de encéfalo e

intestino), las **hormonas liberadoras hipotalámicas**, las **encefalinas**, el **péptido intestinal vasoactivo (VIP)**, la **colecistocinina (CCK)** y la **neurotensina**. Muchas de estas mismas sustancias son sintetizadas y liberadas por **células enteroendocrinas** del tubo digestivo. Pueden actuar de inmediato sobre células vecinas (secreción paracrina) o ser transportadas por la sangre como hormonas para actuar sobre células diana distantes (secreción endocrina). También son sintetizadas y liberadas por órganos endocrinos y por las células nerviosas neurosecretoras del hipotálamo.

Los neurotransmisores liberados hacia la hendidura sináptica pueden degradarse o recapturarse.

La degradación o la recaptación de los neurotransmisores es necesaria para limitar la duración de la estimulación o la inhibición de la membrana postsináptica. El proceso más común para eliminar un neurotransmisor después de haberse liberado hacia la hendidura sináptica se denomina **recaptación de alta afinidad**. Alrededor del 80% de los neurotransmisores liberados se eliminan por este mecanismo, en el cual se unen a **proteínas específicas transportadoras de neurotransmisores** ubicadas en la membrana presináptica. Los neurotransmisores transportados al citoplasma del botón presináptico se destruyen enzimáticamente o se vuelven a cargar en vesículas sinápticas vacías. Por ejemplo, la acción de las **catecolaminas** sobre los receptores postsinápticos cesa por la recaptación de los neurotransmisores en el botón presináptico mediante el uso de **transportadores dependientes de Na^+**. **La eficacia de esta captación puede ser regulada por varios agentes farmacológicos como las anfetaminas o la cocaína, que bloquean la recaptación de las catecolaminas y prolongan las acciones de los neurotransmisores en las neuronas postsinápticas.** Una vez dentro del botón presináptico, las catecolaminas se vuelven a cargar en vesículas sinápticas para su uso futuro. El exceso de catecolaminas es inactivado por la enzima **catecol O-metiltransferasa (COMT)** o es destruido por otra enzima que se encuentra en la membrana mitocondrial externa, la **monoamino oxidasa (MAO)**. **Productos farmacológicos que inhiben la acción de la MAO con frecuencia se utilizan para el tratamiento de la depresión clínica; también se han desarrollado inhibidores selectivos de la COMT.**

Las enzimas asociadas con la membrana postsináptica degradan el 20% restante de los neurotransmisores. Por ejemplo, la **acetilcolinesterasa (AChE)**, que es secretada hacia la hendidura sináptica por la célula muscular, degrada con rapidez la ACh hasta convertirla en ácido acético y colina. La colina luego es recaptada por el botón presináptico colinérgico y se reutiliza para la síntesis de ACh. **La acción de la AChE en la unión neuromuscular puede ser inhibida por diversos compuestos farmacológicos, agentes nerviosos y pesticidas, lo que resulta en una contracción muscular prolongada. En la clínica, los inhibidores de la AChE se han utilizado en el tratamiento de la miastenia grave (véase el Recuadro 11.4 en el Cap. 11), un trastorno neuromuscular degenerativo, glaucoma y, más recientemente, la enfermedad de Alzheimer.**

Sistemas de transporte axónico

Las sustancias necesarias en el axón y las dendritas se sintetizan en el soma neuronal y deben ser transportadas hacia esos sitios.

La mayor parte de las neuronas tienen prolongaciones axónicas y dendríticas intrincadas. Dado que la actividad sintética de la neurona está concentrada en el pericarion, para enviar el material neosintetizado hacia el teledendrón se necesita del **transporte axónico**. El transporte axónico es un mecanismo bidireccional que sirve como un modo de comunicación intracelular porque envía moléculas e información a lo largo de los microtúbulos y los filamentos intermedios desde el pericarion hacia el teledendrón y desde el teledendrón hacia el pericarion. El transporte axónico puede ser de dos tipos:

- **Transporte anterógrado**, que lleva material desde el pericarion hacia la periferia neuronal. En este mecanismo participa la **cinesina**, una proteína motora asociada con los microtúbulos que consume ATP (véase la p. 59).
- **Transporte retrógrado**, que lleva material desde la terminación axónica (y las dendritas) hacia el pericarion. Este transporte es mediado por otra proteína motora asociada con los microtúbulos, la **dineína** (véase la p. 59).

Los sistemas de transporte también pueden clasificarse según la velocidad con que se mueven las sustancias transportadas:

- Un **sistema de transporte lento** lleva sustancias desde el soma neuronal hacia el botón terminal a una velocidad de entre 0,2 y 4 mm/día. Es sólo un sistema de transporte anterógrado. Elementos estructurales como las moléculas de tubulina (precursores de microtúbulos), las moléculas de actina y las proteínas que forman los neurofilamentos son transportados desde el pericarion por el sistema de transporte lento. También lo son las proteínas de la matriz citoplasmática como actina, calmodulina y diversas enzimas del metabolismo.
- Un **sistema de transporte rápido** lleva sustancias en ambas direcciones a una velocidad que oscila entre 20 y 400 mm/día. En consecuencia, es un sistema tanto anterógrado como retrógrado. El **sistema de transporte rápido anterógrado** envía a la terminación axónica diferentes orgánulos limitados por membrana (como los componentes del RER, vesículas sinápticas y mitocondrias) y materiales de peso molecular bajo (como monosacáridos, aminoácidos, nucleótidos, algunos neurotransmisores y calcio). El **sistema de transporte rápido retrógrado** lleva hacia el pericarion muchos de los mismos materiales, al igual que proteínas y otras moléculas que han sufrido endocitosis en la terminación axónica. El transporte rápido en cualquiera de las dos direcciones necesita ATP, que es consumido por las proteínas motoras asociadas con los microtúbulos y depende de la disposición de los microtúbulos que se extienden desde el pericarion hacia el extremo terminal del axón. El transporte retrógrado es el mecanismo seguido por las toxinas y los virus que entran en el SNC desde los nervios periféricos. En la actualidad se utiliza el transporte retrógrado de enzimas exógenas (como la peroxidasa de rábano) y de trazadores radiomarcados o inmunomarcados para rastrear vías nerviosas y para identificar los somas neuronales relacionados con terminaciones nerviosas específicas.

El **transporte dendrítico** parece tener las mismas características y las funciones que cumple en las dendritas serían las mismas que las del transporte axónico.

CÉLULAS DE SOSTÉN DEL TEJIDO NERVIOSO: LA NEUROGLIA

En el SNP las células de sostén se denominan **neuroglia periférica**, mientras que en el SNC reciben el nombre de **neuroglia central**.

Neuroglia periférica

La **neuroglia** periférica comprende las **células de Schwann**, las **células satélite** y varias otras célula asociadas con tejidos u órganos específicos. Ejemplos de estas últimas son la **neuroglia terminal** asociada con la unión neuromuscular, la **neuroglia entérica** asociada con los ganglios ubicados en la pared del tubo digestivo y las **células de Müller** de la retina.

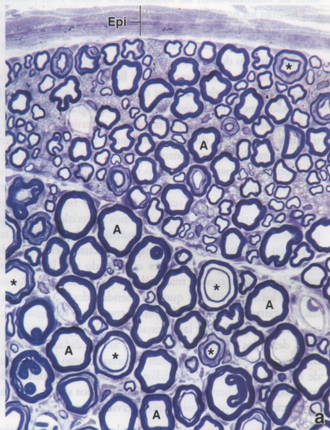
Células de Schwann y vaina de mielina

En el SNP las células de Schwann producen la vaina de mielina.

La función principal de las células de Schwann o lemocitos consiste en sustentar las fibras nerviosas tanto mielínicas como amielínicas. Las **células de Schwann** derivan de células de la cresta neural y se diferencian mediante la expresión del **factor de transcripción Sox-10**. En el SNP las células de Schwann producen una cubierta con lípidos abundantes, llamada **vaina de mielina**, que rodea los axones (Fig. 12.9). La vaina de mielina aísla el axón del compartimiento extracelular del endoneuro circundante. Su presencia asegura la conducción rápida de los impulsos nerviosos. El cono axónico y las arborizaciones terminales donde el axón establece sinapsis con sus células diana carecen de cubierta de mielina. Las fibras amielínicas también están envueltas y protegidas por el citoplasma de la célula de Schwann. Además, las células de Schwann contribuyen con la limpieza de los detritos en el SNP y guían la reproliferación de los axones periféricos.

La mielinización comienza cuando una célula de Schwann rodea el axón y su membrana celular se polariza.

Durante la formación de la vaina de mielina (también llamada **mielinización**), el axón se ubica al principio en un surco en la superficie de la célula de Schwann (Fig. 12.10a). Luego, un segmento de 0,08 a 0,1 mm del axón queda envuelto por cada célula de Schwann que está situada a lo largo de este axón. La superficie de la célula de Schwann se polariza en dos regiones de membrana con funciones distintas. Una región corresponde a la parte de la membrana que está expuesta al medio externo o al endoneuro, la **membrana plasmática abaxónica**. La otra región consiste en la **membrana plasmática adaxónica** o **periaxónica**, que está en contacto directo con el axón. Una vez que el axón queda completamente rodeado por la membrana de la célula de Schwann, se crea una tercera región, el **mesaxón** (Fig. 12.10b). Esta tercera región consiste en una membrana doble que conecta las membranas abaxónica y adaxónica y rodea el espacio extracelular angosto.



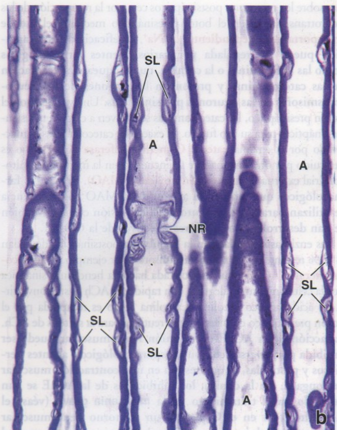


FIGURA 12.9 • Microfotografías de un nervio periférico en cortes transversal y longitudinal. a. Microfotografía de un corte transversal de un nervio periférico fijado con osmio y teñido con azul de toluidina. Los axones (*A*) no captan el colorante y aparecen claros. La mielina se ve como el *anillo oscuro* que rodea los axones. Obsérvese la variación en el diámetro de los axones individuales. En algunas de las fibras nerviosas la mielina parece consistir en dos anillos separados (*asteriscos*). Esto es así porque el corte pasó a través de una incisura de Schmidt-Lanterman. *Epi*, epineuro. 640 ×. **b.** Microfotografía de axones (*A*) mielínicos en un corte longitudinal del mismo preparado. Cerca del centro de la foto se ve un nódulo de Ranvier (*NR*). En el mismo axón hay una incisura de Schmidt-Lanterman (*SL*) a cada lado del nódulo. Además, en los axones contiguos pueden verse otras incisuras de Schmidt-Lanterman. El citoplasma perinodal de la célula de Schwann a la altura del nódulo de Ranvier y el citoplasma de esta misma célula a la altura de la incisura de Schmidt-Lanterman aparecen prácticamente sin teñir. 640 ×.

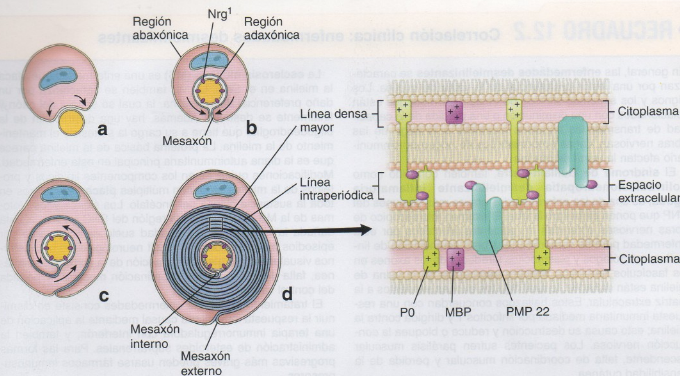


FIGURA 12.10 • **Diagrama de las etapas sucesivas de la formación de la mielina por una célula de Schwann. a.** Primero, el axón se ubica en un surco en la superficie de la célula de Schwann. **b.** Después, la célula rodea el axón. Obsérvense las dos regiones de la célula de Schwann: la región de membrana plasmática adaxónica y la región de membrana plasmática abaxónica. La membrana plasmática mesaxónica vincula estas dos regiones. La membrana mesaxónica inicia la mielinización porque rodea el axón incluido. **c.** Luego, una extensión laminar de la membrana mesaxónica se enrolla alrededor del axón y forma capas de membrana múltiples. **d.** Durante el proceso de enrollamiento el citoplasma se exprime de entre las dos membranas plasmáticas superpuestas de las células de Schwann, que entonces se compactan para formar la mielina. El mesaxón externo corresponde a la membrana plasmática invaginada que se extiende desde la superficie abaxónica de la célula de Schwann hacia la mielina. El mesaxón interno se extiende desde la superficie adaxónica de esta célula (la parte que está enfrentada con el axón) hacia la mielina. El **detalle** ilustra las proteínas principales encargadas de la compactación de la vaina de mielina: *MBP*, proteína básica de la mielina; *Nrg*[1], neurregulina 1, *P0*, proteína 0; *PMP22*, proteína mielínica periférica de 22 kDa.

La vaina de mielina se forma a partir de capas compactadas de mesaxón de célula de Schwann enrolladas concéntricamente alrededor del axón.

La formación de la **vaina de mielina** comienza cuando el mesaxón de la célula de Schwann rodea el axón. Una extensión laminar del mesaxón se enrosca entonces alrededor del axón con un movimiento en espiral. Las primeras capas o laminillas de la espiral no tienen una organización compacta, es decir que en las primeras capas concéntricas queda un poco de citoplasma (Fig. 12.10c). Con el MET se comprueba que hay una brecha de 12 a 14 nm entre las hojuelas externas (extracelulares) y el citoplasma de la célula de Schwann que separa las hojuelas internas (citoplasmáticas). Conforme el proceso de enrollamiento avanza, el citoplasma se exprime de entre la membrana de las capas concéntricas de la célula de Schwann.

Externamente, respecto a la vaina de mielina en formación y junto a ella hay un **collarete citoplasmático externo perinuclear** delgado que recibe el nombre de **vaina de Schwann**. Esta parte de la célula está encerrada por una membrana plasmática abaxónica y contiene el núcleo y la mayoría de los orgánulos de la célula de Schwann. Alrededor de la célula de Schwann hay una lámina basal o externa. La aposición del mesaxón de la última capa consigo mismo conforme cierra el anillo de la espiral produce el **mesaxón externo**, el espacio intercelular estrecho contiguo a la lámina externa. Internamente, respecto a las capas concéntricas de la vaina de mielina en formación hay un **collarete citoplasmático interno** rodeado por la membrana plasmática adaxónica. El espacio intercelular estrecho entre las membranas mesaxónicas se comunica con la membrana plasmática adaxónica para producir el **mesaxón interno** (Fig. 12.10d).

Una vez que el mesaxón se espiraliza sobre sí mismo, las brechas de 12 a 14 nm desaparecen y las membranas forman la **vaina de mielina** compacta. La compactación de la vaina coincide con la expresión de **proteínas transmembrana específicas de mielina**, como la **proteína 0 (P0)**, la **proteína mielínica periférica de 22 kDa (PMP22)** y la **proteína básica de la mielina (MBP)**. Las hojuelas internas (citoplasmáticas) de la membrana plasmática se acercan mucho como consecuencia de los dominios citoplasmáticos con carga positiva de la P0 y la MBP. Con el MET estas hojuelas internas bien alineadas son electrodensas y aparecen en la forma de las llamadas **líneas densas mayores** de la mielina (Fig. 12.10d). Las líneas densas mayores concéntricas alternan con las **líneas intraperiódicas**, un poco menos densas, que están formadas por hojuelas externas (extacelulares) de membrana, muy juntas pero no fusionadas. El espacio estrecho de 2,5 nm corresponde al espacio extracelular restante que contiene los dominios extracelulares de la proteína P0 (Fig. 12.10d). **La P0 es una molécula de adhesión celular de 30 kDa que se expresa en la membrana plasmática mesaxónica durante la mielinización. Esta glucoproteína transmembrana media adhesiones fuertes entre dos capas de mem-**

• RECUADRO 12.2 Correlación clínica: enfermedades desmielinizantes

En general, las **enfermedades desmielinizantes** se caracterizan por una lesión preferencial de la vaina de mielina. Los signos y los síntomas clínicos de estas enfermedades están relacionados con una disminución o una pérdida de la capacidad de transmitir los impulsos eléctricos a lo largo de las fibras nerviosas. Varias enfermedades de origen autoinmunitario afectan la vaina de mielina.

El **síndrome de Guillain-Barré**, también conocido como **polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda**, es una de las enfermedades graves más comunes del SNP que ponen en peligro la vida. El examen microscópico de fibras nerviosas obtenidas de pacientes afectados por esta enfermedad permite comprobar una gran acumulación de linfocitos, macrófagos y plasmocitos alrededor de los axones en los fascículos nerviosos. Amplios segmentos de la vaina de mielina están dañados, lo cual deja los axones expuestos a la matriz extracelular. Estos hallazgos concuerdan con una respuesta inmunitaria mediada por linfocitos T y dirigida contra la mielina; esto causa su destrucción y reduce o bloquea la conducción nerviosa. Los pacientes sufren parálisis muscular ascendente, falta de coordinación muscular y pérdida de la sensibilidad cutánea.

La **esclerosis múltiple (MS)** es una enfermedad que ataca la mielina en el SNC. La MS también se caracteriza por un daño preferencial de la mielina, la cual se separa del axón y finalmente se destruye. Además, hay una destrucción de la oligodendroglía, que tiene a su cargo la síntesis y el mantenimiento de la mielina. La proteína básica de la mielina parece que es la diana autoinmunitaria principal en esta enfermedad. Modificaciones químicas en los componentes lipídicos y proteicos de la mielina producen múltiples **placas** irregulares en toda la sustancia blanca del encéfalo. Los signos y los síntomas de la MS dependen de la región del SNC en la cual está dañada la mielina. La enfermedad suele caracterizarse por episodios bien definidos de déficit neurológico, como trastornos visuales unilaterales, desaparición de la sensibilidad cutánea, falta de movimiento y coordinación muscular y pérdida del control vesical e intestinal.

El tratamiento de ambas enfermedades consiste en disminuir la respuesta inmunitaria causal mediante la aplicación de una terapia inmunorreguladora con interferón, y también la administración de esteroides suprarrenales. Para las formas progresivas más graves pueden usarse fármacos inmunosupresores.

brana opuestas y representa un componente estructural fundamental de la mielina de los nervios periféricos. Estudios genéticos y estructurales indican que las mutaciones de los genes humanos codificadores de la P0 producen una mielina inestable y contribuirían al desarrollo de las enfermedades desmielinizantes (véase el Recuadro 12.2).

El espesor de la vaina de mielina producida en la mielinización está determinado por el diámetro del axón y no por la célula de Schwann.

La mielinización es un ejemplo de comunicación intercelular en la cual el axón interacciona con la célula de Schwann. Estudios experimentales demuestran que la cantidad de capas de mielina está determinada por el axón y no por la célula de Schwann. La regulación del espesor de la vaina de mielina depende de un factor de crecimiento llamado **neurregulina (Nrg1)** que actúa sobre las células de Schwann. La Nrg1 es una proteína transmembrana que se expresa en el axolema (membrana plasmática del axón).

El nódulo de Ranvier es la región que hay entre dos células de Schwann contiguas.

La vaina de mielina está segmentada porque la forman muchas células de Schwann dispuestas secuencialmente a lo largo del axón. La región donde se encuentran dos células de Schwann contiguas carece de mielina y este sitio se denomina **nódulo de Ranvier**. En consecuencia, la extensión de mielina que hay entre dos nódulos de Ranvier secuenciales recibe el nombre de **segmento internodal** (Lámina 28, p. 392).

La mielina está compuesta por un 80% de lípidos, aproximadamente, porque conforme la membrana de la célula de Schwann se enrosca alrededor del axón el citoplasma de la célula de Schwann, como ya se comentó, se exprime de entre las capas opuestas de las membranas plasmáticas. Sin embargo, en las microfotografías electrónicas es típico que se vean pequeñas cantidades de citoplasma en varios sitios (Figs. 12.11 y 12.12): el collarete citoplasmático interno de la célula de Schwann, entre el axón y la mielina; las **incisuras de Schmidt-Lanterman**, pequeños islotes de citoplasma dentro de laminillas sucesivas de la mielina; el **citoplasma perinodal**, a la altura del nódulo de Ranvier y el collarete citoplasmático externo perinuclear, alrededor de la mielina (Fig. 12.13). Estas regiones de citoplasma corresponden a lo que los microscopistas ópticos llamaban vaina de Schwann. Si desenrollamos imaginariamente la célula de Schwann, como aparece en la Figura 12.14, podrá vérsela en toda su extensión y se comprobará que el collarete citoplasmático interno está en continuidad con el cuerpo celular a través de las incisuras de Schmidt-Lanterman y del citoplasma perinodal. El citoplasma de las incisuras contiene lisosomas y, a veces, mitocondrias y microtúbulos, como así también inclusiones citoplasmáticas o cuerpos densos. La cantidad de incisuras de Schmidt-Lanterman se correlaciona con el diámetro del axón; los axones más gruesos tienen más incisuras.

Los axones amielínicos del sistema nervioso periférico están envueltos por células de Schwann y sus láminas externas.

Los nervios del SNP que se describen como **amielínicos**, sin embargo, están envueltos por citoplasma de células de Schwann como se muestra en la Figura 12.15. Las células de Schwann son alargadas y se ubican paralelas al eje longitudinal de los axones. Estos últimos se sitúan en surcos en la superficie de la célula de Schwann. Los labios o bordes pueden estar separados y exponer una porción del axolema (membrana plasmática del axón) a la lámina externa contigua de la célula de Schwann o pueden entrar en contacto y formar un mesaxón.

En una sola invaginación de la superficie de la célula de Schwann pueden quedar incluidos un solo axón o un grupo de axones. Las células de Schwann grandes en el SNP pueden tener 20 surcos o una cantidad aun mayor, cada uno con un axón o más de ellos. En el SNA es común que haces de axones amielínicos ocupen un solo surco.

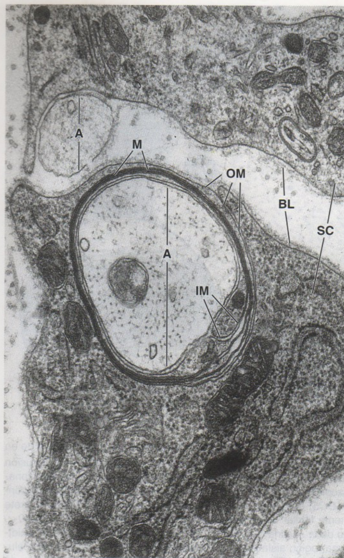


FIGURA 12.11 • Microfotografía electrónica de un axón en proceso de mielinización. En esta etapa la mielina (*M*) se compone de unas seis capas de membrana. El mesaxón interno (*IM*) y el mesaxón externo (*OM*) de la célula de Schwann (*SC*) son partes de la membrana mesaxónica. También se ve otro axón (*A, arriba, a la izquierda*) que aún no ha sido envuelto por el mesaxón de una célula de Schwann. Entre las demás estructuras dignas de mención figuran la lámina externa (basal) (*BL*) de la célula de Schwann y la gran cantidad de citoplasma lemocítico que interviene en el proceso de mielinización. 50.000 × (gentileza del Dr. Stephen G. Waxman).

Células satélite

Los somas neuronales en los ganglios están rodeados por una capa de células cúbicas pequeñas llamadas **células satélite**. Aunque forman una cubierta completa alrededor del soma neuronal, en los preparados de rutina teñidos con H-E es típico que sólo se vean sus núcleos (Fig. 12.16, a y b). En los ganglios paravertebrales y periféricos las prolongaciones de las neuronas deben introducirse entre las células satélite para establecer una sinapsis (en los ganglios sensitivos no hay sinapsis). Estas células contribuyen a establecer y mantener un microambiente controlado alrededor del cuerpo neuronal en el ganglio, con lo que proveen aislamiento eléctrico, y también una vía para el intercambio metabólico. Por consiguiente, en lo que se refiere a su papel funcional, la célula satélite es análoga de la célula de Schwann con la excepción de que no produce mielina.

Las neuronas y sus prolongaciones ubicadas en los ganglios de la división entérica del SNA están asociadas con **células neuróglicas entéricas**. Estas células tienen morfología y función semejantes a las de los **astrocitos** del SNC (véase más adelante). Las células neuróglicas entéricas comparten funciones comunes con los astrocitos, como sostén estructural y metabólico y protección de las neuronas. Sin embargo, estudios recientes indican que las células neuróglicas entéricas también participarían en la neurotransmisión entérica y contribuirían a coordinar las actividades de los sistemas nervioso e inmunitario intestinales.

Neuroglia central

La neuroglia central comprende cuatro tipos celulares:

- **Astrocitos**, células de morfología heterogénea que proveen sostén físico y metabólico para las neuronas del SNC.
- **Oligodendrocitos**, células pequeñas activas en la formación y el mantenimiento de la mielina en el SNC.
- **Microgliocitos**, células inconspicuas, con núcleos pequeños, alargados y heterocromáticos, que poseen propiedades fagocíticas.
- **Ependimocitos**, células cilíndricas que revisten los ventrículos del encéfalo y el conducto central de la médula espinal.

En las preparaciones histológicas de rutina del SNC sólo se ven los núcleos de las células neuróglicas. Para poder ver la forma de la célula neuróglica completa hay que usar técnicas de impregnación con metales pesados o métodos de inmunocitoquímica.

Aunque por mucho tiempo las **células de la neuroglia** se han considerado células de sostén del tejido nervioso en un sentido nada más que físico, los conceptos actuales ponen el énfasis en la **interdependencia funcional** entre neuroglia y **neuronas**. El ejemplo más obvio de sostén físico ocurre durante el desarrollo embrionario. El encéfalo y la médula espinal se originan a partir del **tubo neural embrionario**. En la región cefálica el tubo neural sufre un engrosamiento y un plegamiento acentuados, con lo que al final adquiere su estructura definitiva de encéfalo. Durante las etapas iniciales del proceso las células neuróglicas embrionarias se extienden a través de todo el espesor del tubo neural en forma radial. Estas **células neuróglicas radiales** sirven como "andamio" físico para dirigir la migración de las neuronas hasta su posición adecuada en el encéfalo.

Los astrocitos tienen una asociación estrecha con las neuronas para sustentar y modular sus actividades.

Los **astrocitos** son las más grandes de las células de la neuroglia. Forman una red de células dentro del SNC y se comunican con las neuronas para sustentar y modular muchas de sus actividades. Algunos astrocitos se extienden a través de todo el espesor del encéfalo, con lo cual proveen un andamiaje para las neuronas que migran durante el desarrollo encefálico. Otros astrocitos extienden sus prolongaciones desde los vasos sanguíneos hasta las neuronas. Los extremos de las prolongaciones se expanden para formar los pies perivasculares (que cubren grandes regiones de la superficie externa de un vaso) y los pies perineurales (que cubren grandes extensiones de la superficie axónica o somática de las neuronas).

Los astrocitos no producen mielina. Se han identificado dos clases de astrocitos:

- **Astrocitos protoplasmáticos**, que prevalecen en la sustancia

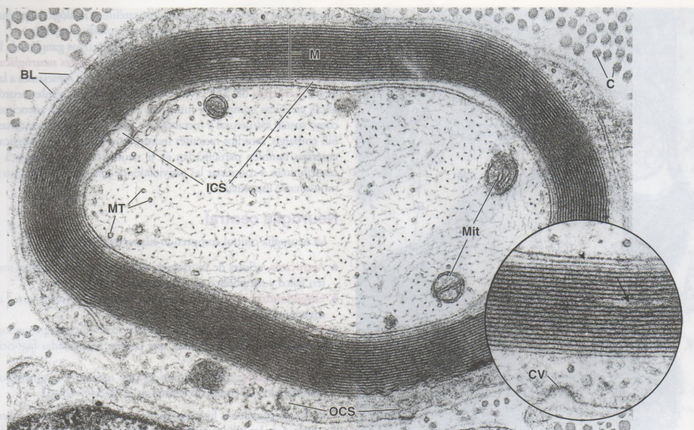


FIGURA 12.12 • **Microfotografía electrónica de un axón mielínico maduro.** La vaina de mielina (*M*) que se muestra aquí consiste en 19 capas apareadas de membrana de célula de Schwann. El apareamiento de las membranas en cada capa es causado por la extrusión del citoplasma de la célula de Schwann. En el axón se ve una abundancia de neurofilamentos, que en su mayor parte se han seccionado transversalmente. Esto confiere al axón un aspecto punteado. En el axoplasma también son visibles microtúbulos (*MT*) y varias mitocondrias (*Mit*). El collarete citoplasmático externo de la célula de Schwann (*OCS*) es relativamente abundante si se compara con el collarete citoplasmático interno (*ICS*). Las fibrillas colágenas (*C*) son el componente fibrilar del endoneuro. *BL,* lámina externa (basal). 70.000 ×. **Detalle.** Más aumento de la mielina. La *flecha* señala citoplasma dentro de la mielina que contribuiría a formar las incisuras de Schmidt-Lanterman que se ven con el microscopio óptico. Aquí aparece como una región aislada por la delgadez del corte. El espacio intercelular entre el axón y la célula de Schwann está indicado por la *punta de flecha.* En el collarete citoplasmático externo de la célula de Schwann aparece una fosita con cubierta (*CV*) que es una primera etapa en la formación de una vesícula con cubierta. 130.000 × (gentileza del Dr. George D. Pappas).

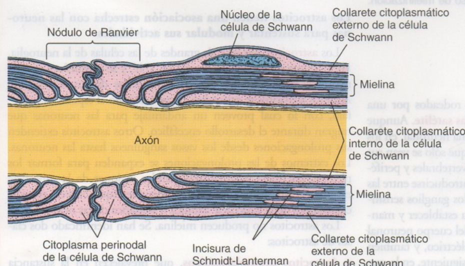


FIGURA 12.13 • **Diagrama de un axón y sus cubiertas.** Este diagrama muestra un corte longitudinal de un axón y sus relaciones con la mielina, el citoplasma de la célula de Schwann y el nódulo de Ranvier. El citoplasma de la célula de Schwann aparece en cuatro sitios: los collaretes citoplasmáticos (1) interno y (2) externo de la célula de Schwann, (3) la región perinodal y (4) las incisuras de Schmidt-Lanterman. Obsérvese que el citoplasma de la célula de Schwann es continuo y que no se trata de una serie de islotes citoplasmáticos separados como aparecen en el diagrama (véase la Fig. 12.14). El nódulo de Ranvier es el sitio donde se encuentran dos células de Schwann contiguas. A la altura del nódulo las membranas plasmáticas contiguas de las células de Schwann no están adheridas con firmeza, de modo que el líquido extracelular tiene libre acceso al axolema. Además, el nódulo de Ranvier es el sitio donde se produce la despolarización del axolema durante la transmisión del impulso nervioso (gentileza del Dr. Charles P. Leblond).

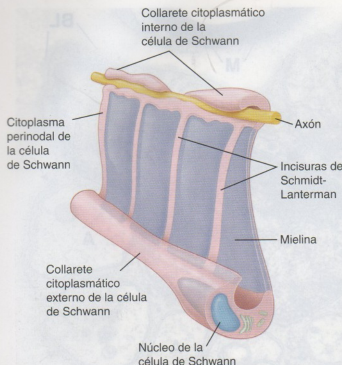


FIGURA 12.14 • Diagrama conceptual tridimensional de la relación que hay entre la mielina y el citoplasma de la célula de Schwann. El dibujo muestra la imagen hipotética de una célula de Schwann desenrollada. Obsérvese que el collarete citoplasmático interno de la célula de Schwann está en continuidad con el collarete citoplasmático externo a través de las incisuras de Schmidt-Lanterman.

gris. Estos astrocitos poseen abundantes prolongaciones citoplasmáticas cortas y ramificadas (Fig. 12.17).

- **Astrocitos fibrosos**, que son más comunes en la sustancia blanca. Estos astrocitos tienen menos prolongaciones, que son más bien rectas (Fig. 12.18).

Ambos tipos de astrocitos contienen haces prominentes de filamentos intermedios compuestos de la **proteína ácida fibrilar glial (GFAP)**. No obstante, los filamentos son mucho más abundantes en los astrocitos fibrosos, de ahí su nombre. Como técnica de tinción específica para la identificación de los astrocitos en los cortes histológicos y en los cultivos de tejidos se utilizan anticuerpos anti-GFAP marcados (véase la Fig. 12.18b). **Alrededor del 80% de todos los tumores encefálicos primarios del adulto corresponden a tumores derivados de astrocitos fibrosos (astrocitomas fibrosos). Pueden identificarse por el aspecto en el examen microscópico y por la especificidad de GFAP.**

Los astrocitos desempeñan papeles importantes en el movimiento de metabolitos y desechos desde las neuronas y hacia ellas. También contribuyen en el mantenimiento de las uniones estrechas (zonulae occludentes) de los capilares que forman la barrera hematoencefálica (p. 385). Además, los astrocitos proveen un cubierta para las "regiones desnudas" de los axones mielínicos, por ejemplo, a la altura de los nódulos de Ranvier y de las sinapsis. Estas células confinarían los neurotransmisores en la hendidura sináptica y eliminarían su exceso por pinocitosis. Los **astrocitos protoplasmáticos** en la superficie del encéfalo y la médula espinal extienden sus prolongaciones (pies subpiales) hacia la lámina basal de la piamadre para formar la **membrana limitante glial**, una barrera de impermeabilidad relativa que rodea el SNC (Fig. 12.19).

Los astrocitos modulan las actividades neuronales por amortiguación de la concentración de K^+ en el espacio extracelular del SNC.

En la actualidad en general se acepta que los astrocitos **regulan las concentraciones de K^+** en el compartimiento extracelular del SNC para mantener el microambiente y modular las actividades de las neuronas. La membrana plasmática del astrocito contiene una abundancia de bombas de K^+ y canales de K^+ que median la transferencia de iones K^+ desde regiones de alta concentración hacia regiones de baja concentración. La acumulación de grandes cantidades de K^+ intracelular en los astrocitos disminuye los gradientes locales de K^+ extracelular. La membrana del astrocito se despolariza y la carga se disipa a través de una amplia superficie por la extensa red de prolongaciones astrocíticas. El mantenimiento de la concentración de K^+ en el espacio extracelular del SNC por los astrocitos recibe el nombre de **amortiguación espacial del potasio**.

Los oligodendrocitos producen y mantienen la vaina de mielina en el SNC.

El **oligodendrocito** es la célula encargada de producir la mielina en el SNC. La vaina de mielina en el SNC está formada por capas concéntricas de membrana plasmática oligodendrocítica. No obstante, la formación de esta vaina en el SNC es más compleja que el simple enrollamiento de las membranas mesaxónicas de la célula de Schwann que ocurre en el SNP (p. 364).

Bajo el microscopio óptico y teñidos con técnicas especiales, los oligodendrocitos aparecen como células pequeñas con prolongaciones relativamente escasas en comparación con los astrocitos. Con frecuencia se alinean en hileras entre los axones. Cada oligodendrocito emite varias prolongaciones a la manera de lengüetas que llegan hasta los axones y cada una se enrosca alrededor de un segmento de un axón para formar un **segmento internodal de mielina**. Las prolongaciones múltiples de un solo oligodendrocito pueden mielinizar un axón o varios axones cercanos (Fig. 12.20). La región del oligodendrocito que contiene el núcleo puede estar a cierta distancia del axón que mieliniza.

Dado que un solo oligodendrocito puede mielinizar varios axones cercanos al mismo tiempo, la célula no puede incluir axones múltiples en su citoplasma y permitir que la membrana mesaxónica rote alrededor de cada axón. En cambio, parece que cada lengüeta citoplasmática rota alrededor de un axón, manteniéndose siempre cerca de él, hasta que se forma la vaina de mielina.

La vaina de mielina en el SNC es diferente de la del SNP.

Hay varias otras diferencias importantes entre las vainas de mielina en el SNC y en el SNP. Los oligodendrocitos del SNC expresan proteínas específicas de mielina durante la mielinización que son diferentes de las expresadas por las células de Schwann del SNP. En lugar de P0 y PMP-22, que sólo se expresan en la mielina del SNP, otras proteínas, como la **proteína proteolipídica (PLP)**, la **glucoproteína oligodendrocítica mielínica (MOG)** y la **glucoproteína mielínica de oligodendrocito (OMgp)**, cumplen funciones semejantes en la mielina del SNC. **Parece que las deficiencias en la expresión de estas proteínas son importantes en la patogenia de varias enfermedades desmielinizantes autoinmunitarias del SNC.**



FIGURA 12.15 • **Microfotografía electrónica de fibras nerviosas amielínicas.** Las fibras o los axones individuales (*A*) están inmersos en el citoplasma de una célula de Schwann. Las *flechas* señalan los mesaxones. En efecto, cada axón está rodeado por citoplasma de célula de Schwann excepto por el espacio intercelular del mesaxón. Otras estructuras visibles en la célula de Schwann son su núcleo (*N*), el aparato de Golgi (*G*) y la lámina externa (basal) (*BL*) que la rodea. En la parte superior de la foto se ve la mielina (*M*) de dos fibras mielínicas. 27.000 ×. **Dibujo en color.** Diagrama esquemático de la relación de los axones que están rodeados por el citoplasma de la célula de Schwann (Barr ML, Kiernan JA. The Human Nervous System. New York: Harper & Row; 1983. Reproducido con autorización).

Con el microscopio se ve que en el SNC la mielina tiene menos incisuras de Schmidt-Lanterman porque los astrocitos proveen sostén metabólico para las neuronas del SNC. A diferencia de las células de Schwann del SNP, los oligodendrocitos no poseen una lámina externa. Además, por la manera en que los oligodendrocitos forman la mielina del SNC, en la capa más externa de la vaina mielínica puede no haber citoplasma o, si lo hay, ser muy escaso y con la falta de lámina externa la mielina de los axones contiguos puede establecer contacto. Así, en donde se tocan, las vainas de mielina de axones contiguos pueden compartir una línea intraperiódica. Por último, los nódulos de Ranvier en el SNC son más grandes que los del SNP. Las regiones más amplias de axolema expuesto tornan aún más eficaz la **conducción saltatoria** (véase más adelante) en el SNC.

Otra diferencia entre el SNC y el SNP en lo que se refiere a las relaciones entre las células de sostén y las neuronas es que las fibras amielínicas del SNC con frecuencia están desnudas, es decir, que no están incluidas en prolongaciones de células neuróglicas. Los axones amielínicos desnudos y la falta de material de lámina externa y tejido conjuntivo dentro de la sustancia del SNC ayudan a distinguirlo del SNP, tanto en los cortes histológicos para el microscopio óptico como en las muestras para microscopia electrónica de transmisión (MET).

La microglia tiene propiedades fagocíticas.

Las **células de la microglia** (**microgliocitos** o **células de Del Río Hortega**) son fagocíticas. En el SNC del adulto normalmente constituyen alrededor del 5% de todas las células de la neuroglia, pero proliferan y se tornan muy fagocíticas (**microgliocitos reactivos**) en las regiones lesionadas o enfermas. Se consideran una parte del sistema fagocítico mononuclear (véase el Recuadro 6.4, p. 185) y derivan de células progenitoras de granulocitos/monocitos (GMP). Las células precursoras de los microgliocitos entran en el parénquima del SNC desde los vasos sanguíneos. **Datos recientes indican que las células de la microglia cumplen una función decisiva en la defensa contra los microorganismos invasores y las células neoplásicas. Eliminan las bacterias, las células lesionadas y los detritos de las células que sufren apoptosis. También median las reacciones neuroinmunitarias, como las que ocurren en los trastornos con dolor crónico.**

Los microgliocitos son las más pequeñas de las células neuróglicas y poseen núcleos alargados, de tamaño relativamente pequeño (Fig. 12.21). Cuando se someten a impregnación con metales pesados, las células de la microglía exhiben prolongaciones retorcidas cortas. Tanto las prolongaciones como el cuerpo celular están cubiertos por numerosas "púas" o espinas. Las púas serían el equivalente del borde festoneado que se ve en otras células fagocíticas. Con el MET se comprueba que en el citoplasma hay una abundancia de lisosomas, inclusiones y vesículas. Sin embargo, la microglía contiene poco RER y escasos microtúbulos o filamentos de actina.

Las células ependimarias forman el revestimiento epitelial de los ventrículos del encéfalo y del conducto central de la médula espinal.

Las **células ependimarias** o **ependimocitos** forman el revestimiento símil epitelial simple de las cavidades ocupadas por líquido

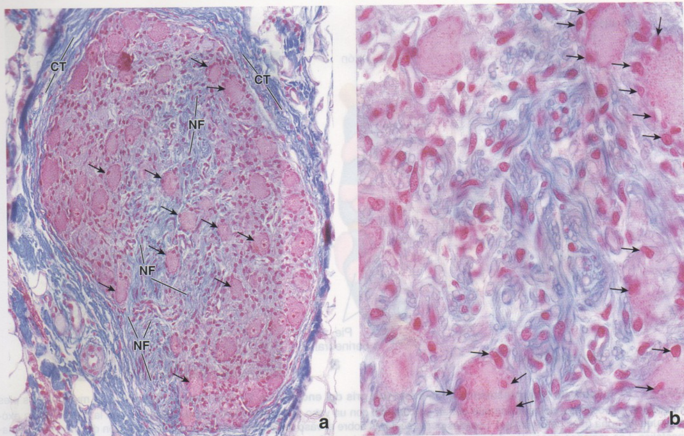


FIGURA 12.16 • **Microfotografía de un ganglio nervioso. a.** Microfotografía de un ganglio teñido con la técnica de Mallory-Azan. Obsérvense los somas neuronales grandes (*flechas*) y las fibras nerviosas (*NF*) ganglionares. Los núcleos muy pequeños ubicados en la periferia de los somas neuronales pertenecen a las células satélite. El ganglio está rodeado por una cápsula de tejido conjuntivo denso no modelado (*CT*) que es comparable al epineuro del nervio y se continúa con él. 200 ×. **b.** Más aumento del ganglio en el cual se ven los axones individuales y unos cuantos somas neuronales con sus células satélite (*flechas*). Los núcleos que aparecen en la región de los axones en su mayoría son núcleos de células de Schwann. 640 ×.

cefalorraquídeo dentro del SNC. Son células entre cúbicas y cilíndricas distribuidas en una sola capa que poseen las características morfológicas y funcionales de células transportadoras de líquidos (Fig. 12.22). Están estrechamente unidas por complejos de unión ubicados a la altura de sus superficies apicales. A diferencia de lo que ocurre en un epitelio típico, las células ependimarias carecen de lámina basal. Con el MET se comprueba que la superficie celular basal posee repliegues abundantes que se interdigitan con las prolongaciones de astrocitos contiguos. La superficie apical de las células exhibe cilios y microvellosidades. Estas últimas intervienen en la absorción de líquido cefalorraquídeo.

En varios sitios del **sistema ventricular encefálico** este revestimiento ependimario sufre una modificación adicional para producir el líquido cefalorraquídeo por transporte y secreción de materiales derivados de asas capilares contiguas. Las células ependimarias modificadas y los capilares asociados forman en conjunto los llamados **plexos coroideos**.

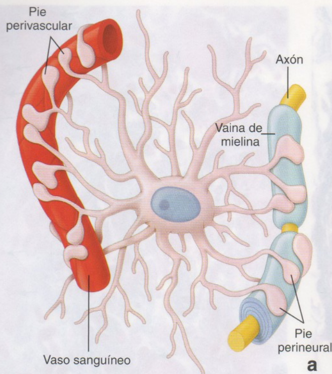
Conducción del impulso

Un potencial de acción es un proceso electroquímico desencadenado por impulsos que llegan al cono axónico después de que otros impulsos se reciben en las dendritas o el soma neuronal mismo.

Un **impulso nervioso** se conduce a lo largo de un axón de un modo similar a como la llama avanza a lo largo de la mecha de un petardo. Este proceso electroquímico comprende la generación de un **potencial de acción**, una onda de despolarización de la membrana que comienza en el segmento inicial del cono axónico. Su membrana contiene una gran cantidad de **canales de Na^+ y K^+ activados por voltaje**. En respuesta a un estímulo se abren los canales de Na^+ activados por voltaje en el segmento inicial de la membrana del axón, lo cual causa la entrada de Na^+ en el axoplasma. Este ingreso del Na^+ invierte ("despolariza") por corto tiempo el potencial negativo de la membrana en reposo (–70 mV) a uno positivo (+30 mV). Luego de la despolarización se cierran los canales de Na^+ activados por voltaje y se abren los canales de K^+ activados por voltaje. El K^+ sale rápidamente del axón y devuelve la membrana a su potencial de reposo. La despolarización de una parte de la membrana envía una corriente eléctrica a porciones vecinas de membrana no estimulada, que todavía tienen carga negativa. Esta corriente local estimula porciones contiguas del axolema y repite la despolarización a lo largo de la membrana. Todo el proceso tarda menos que una milésima de segundo. Después de un muy corto período (refractario), la neurona puede repetir una vez más el proceso de generar un potencial de acción.

La conducción rápida del potencial de acción se debe a los nódulos de Ranvier.

Los **axones mielínicos** conducen los impulsos con más rapidez



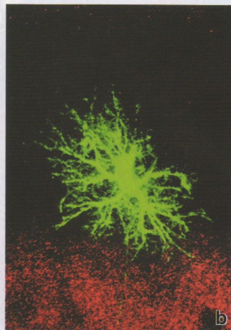
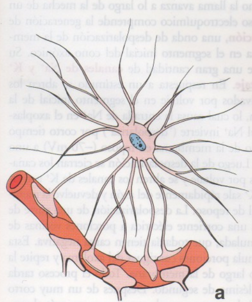


FIGURA 12.17 • **Astrocito protoplasmático en la sustancia gris del encéfalo. a.** En este dibujo esquemático se muestran los pies terminales del astrocito protoplasmático que entran en contacto con un vaso sanguíneo (pies perivasculares) y con la prolongación axónica de una neurona (pies perineurales). Los pies perivasculares sobre el vaso sanguíneo contribuyen a la formación de la barrera hematoencefálica. Las regiones desnudas del vaso que se ilustran aquí estarían cubiertas por los pies perivasculares de astrocitos vecinos para así formar la barrera completa. **b.** Esta imagen confocal de barrido láser de un astrocito protoplasmático en la sustancia gris del giro dentado se obtuvo por medio de una técnica de marcaje intracelular. En cortes histológicos con fijación leve a astrocitos seleccionados se les inyectó iontoforéticamente un colorante fluorescente (AlexaFluor 568) mediante pulsos de corriente negativa. Obsérvense la densidad y la distribución espacial de las prolongaciones celulares. 480 × (Bushong EA, Martone ME, Ellisman MH. Examination of the relationship between astrocyte morphology and laminar boundaries in the molecular layer of adult dentate gyrus. J Comp Neurol 2003; 462:241-51. Reproducido con autorización).



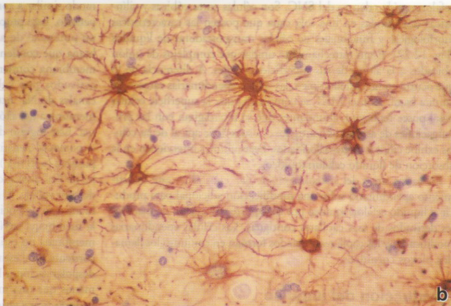


FIGURA 12.18 • **Astrocitos fibrosos en la sustancia blanca del encéfalo. a.** Dibujo esquemático de un astrocito fibroso en la sustancia blanca del encéfalo. **b.** Microfotografía de la sustancia blanca del encéfalo en la que son visibles las abundantes prolongaciones citoplasmáticas irradiantes que le han dado su nombre a los astrocitos. La mejor manera de verlas es con métodos de inmunotinción que usan anticuerpos anti-GFAP, como se ilustra aquí. 220 x (Fuller GN, Burger PC. Central nervous system. En: Sternberg SS. Histology for Pathologists. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. Reproducido con autorización).

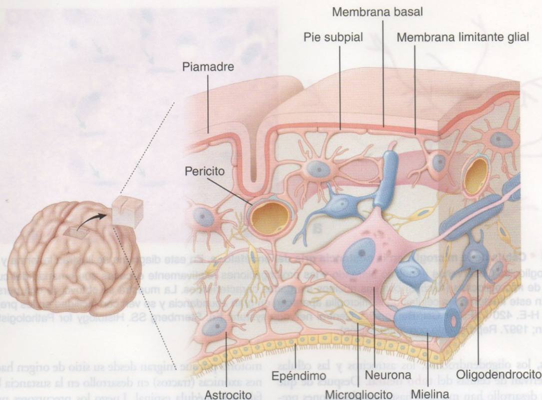


FIGURA 12.19 • **Distribución de las células neuróglicas en el encéfalo.** En este diagrama aparecen los tres tipos de células neuróglicas –astrocitos, oligodendrocitos y microgliocitos– en interacción con varias estructuras y células halladas en el tejido encefálico. Obsérvese que los astrocitos y sus pies terminales interaccionan con los vasos sanguíneos (pies perivasculares), y también con los axones y las dendritas (pies perineurales). Nótese también que los astrocitos envían sus prolongaciones hacia la superficie del encéfalo, en donde entran en contacto con la membrana basal de la piamadre para formar la membrana limitante glial. Además, las prolongaciones de los astrocitos se extienden hacia los espacios llenos de líquido que hay en el SNC (sistema ventricular) para entrar en contacto con las células ependimarias de revestimiento. Los oligodendrocitos intervienen en la mielinización de las fibras nerviosas en el SNC. Las células de la microglia tienen funciones fagocíticas.

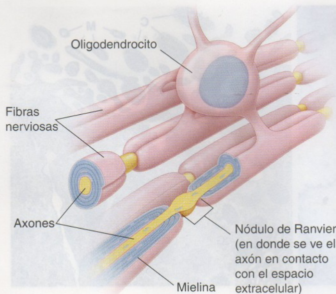


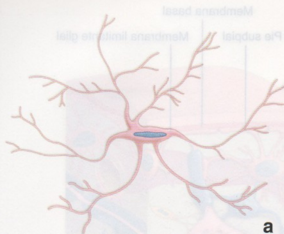
FIGURA 12.20 • **Vista tridimensional de un oligodendrocito y de su relación con varios axones.** Las prolongaciones citoplasmáticas del cuerpo del oligodendrocito forman vainas aplanadas que envuelven cada uno de los axones. La relación entre el citoplasma y la mielina en esencia es la misma que para las células de Schwann.

que los axones amielínicos. Dado que los fisiólogos dicen que el impulso nervioso "salta" de un nódulo de Ranvier a otro a lo largo del axón mielínico, el proceso ha recibido el nombre de **conducción saltatoria** o **discontinua**. En los nervios mielínicos la vaina de mielina alrededor de los axones no conduce la corriente eléctrica y forma una cubierta aislante. Por ello, la inversión del voltaje *sólo* puede ocurrir a la altura de los nódulos de Ranvier, en donde el axolema carece de vaina de mielina. Aquí, el axolema está expuesto al líquido extracelular y tiene una gran concentración de canales de Na^+ y K^+ activados por voltaje (véanse las Figs. 12.13 y 12.20). Por este motivo, la inversión del voltaje (y, en consecuencia, el impulso) salta conforme la corriente fluye desde un nódulo de Ranvier hasta el siguiente. La velocidad de la conducción saltatoria no sólo se relaciona con el espesor de la mielina sino también con el diámetro del axón. La conducción es más rápida a lo largo de los axones con un diámetro mayor.

En los **axones amielínicos** los canales de Na^+ y K^+ se distribuyen de manera uniforme a lo largo de toda la fibra. El impulso nervioso es conducido con más lentitud y se desplaza como una onda continua de inversión del voltaje a lo largo del axón.

■ ORIGEN DE LAS CÉLULAS DEL TEJIDO NERVIOSO

Las neuronas del SNC y la neuroglia central, excepto los microgliocitos, derivan de células neuroectodérmicas del tubo neural.



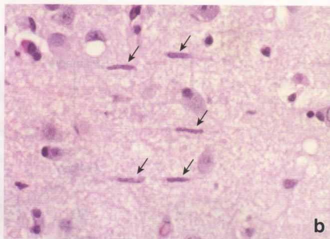
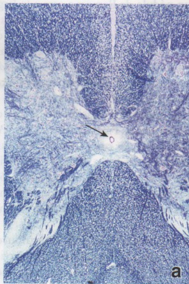


FIGURA 12.21 • **Célula de la microglia en la sustancia gris del encéfalo. a.** En este diagrama se ilustran la forma y las características de un microgliocito. Obsérvense el núcleo alargado y las prolongaciones relativamente escasas que emanan del cuerpo celular. **b.** Microfotografía de microgliocitos (*flechas*) con sus núcleos alargados característicos. La muestra se obtuvo de una persona con microgliosis difusa. En este trastorno las células de la microglia aparecen en gran abundancia y se ven con facilidad en los preparados de rutina teñidos con H-E. 420 × (Fuller GN, Burger PC. Central nervous system. En: Sternberg SS. Histology for Pathologists. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. Reproducido con autorización).

Las neuronas, los oligodendrocitos, los astrocitos y las células ependimarias derivan de células del **tubo neural**. Después de que las neuronas en desarrollo han migrado hasta sus ubicaciones predestinadas en el tubo neural y se han diferenciado en neuronas maduras, ya no se dividen. Sin embargo, en el encéfalo de los mamíferos adultos, una cantidad muy pequeña de células que persisten desde el desarrollo embrionario llamadas **células madre nerviosas** conserva la capacidad de dividirse. Estas células migran hacia los sitos de lesión y se diferencian en neuronas totalmente funcionales.

Los precursores de los **oligodendrocitos** son células muy migratorias. Parece que comparten un linaje evolutivo con las neuronas motoras porque migran desde su sitio de origen hacia prolongaciones axónicas (tractos) en desarrollo en la sustancia blanca del encéfalo o la médula espinal. Luego los precursores proliferan en respuesta a la expresión local de señales mitógenas. El apareamiento de los oligodendrocitos con los axones se logra mediante una combinación de regulación local de la proliferación, la diferenciación y la apoptosis celular.

Los **astrocitos** también derivan de células del tubo neural. Durante las etapas embrionaria y posnatal temprana los astrocitos migran hacia la corteza, en donde se diferencian y se convierten en astrocitos maduros. Las **células ependimarias** derivan de la proliferación de células neuroepiteliales que tapizan la





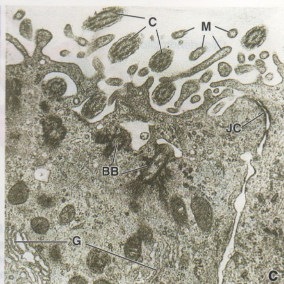


FIGURA 12.22 • **Revestimiento ependimario del conducto central de la médula espinal. a.** Microfotografía de la región central de una médula espinal teñida con azul de toluidina. La *flecha* señala el conducto central. 20 ×. **b.** Con más aumento se ve que el conducto está revestido por células ependimarias cilíndricas dispuestas en un solo estrato. 340 × (gentileza del Dr. George D. Pappas). **c.** Microfotografía electrónica de transmisión en la que se ve parte de la región apical de dos células ependimarias cilíndricas. Están adheridas por un complejo de unión (*JC*) que mantiene aislado el espacio intercelular lateral de la luz del conducto. La superficie apical de las células ependimarias tiene tanto cilios (*C*) como microvellosidades (*M*). En el citoplasma apical también son visibles cuerpos basales (*BB*) y un aparato de Golgi (*G*). 20.000 × (gentileza del Dr. Paul Reier).

superficie interna (en contacto con la luz) del tubo neural en desarrollo.

A diferencia de lo que ocurre con otros miembros de la neuroglia central, los **microgliocitos** derivan de precursores macrofágicos mesodérmicos, específicamente de **células progenitoras de granulocitos/monocitos (GMP)** de la médula ósea. Infiltran el tubo neural en las etapas iniciales de su desarrollo y bajo la acción de factores de crecimiento como el CSF-1 (factor 1 estimulante de colonias) producido por las células nerviosas en desarrollo sufren proliferación y diferenciación en células ameboides móviles. Estas células móviles son comunes en el encéfalo en desarrollo. Como las únicas células neuróglicas de origen mesenquimático, los microgliocitos poseen **filamentos intermedios de vimentina** que pueden ser de utilidad para identificar estas células cuando se usan métodos inmunocitoquímicos.

Las neuronas ganglionares del SNP y la neuroglia periférica derivan de las crestas neurales.

El desarrollo de las **células ganglionares** del SNP comprende la proliferación y la migración de células precursoras de la **cresta neural** hacia sus sitios ganglionares futuros, en donde sufren proliferación adicional. Allí, las células desarrollan prolongaciones que alcanzan sus dianas distantes (p. ej., tejido glandular o células musculares lisas) y sus territorios sensitivos. Al principio se producen más células que las necesarias. Las que no establecen contacto funcional con un tejido diana sufren apoptosis.

Las **células de Schwann** también derivan originalmente de células que migran desde la cresta neural y se asocian con los axones de los nervios embrionarios iniciales. Varios genes se han asociado en el desarrollo de las células de Schwann. Para la generación de todos los miembros de la neuroglia periférica a partir de células de la cresta neural se necesita de la región determinante sexual del cromosoma Y (SRY), de su caja 10 (*Sox10*). La neurregulina 1 (Nrg-1) derivada de axones sustenta los **precursores de células de Schwann** que sufren diferenciación y se dividen a lo largo de las prolongaciones nerviosas en crecimiento. El destino de todas las células de Schwann inmaduras es determinado por las prolongaciones nerviosas con las cuales establecen contacto inmediato. Las células de Schwann inmaduras que se asocian con axones de diámetro grande maduran para convertirse en lemocitos mielinizantes, mientras que las que se asocian con axones de diámetro pequeño maduran para tornarse en células no mielinizantes.

■ ORGANIZACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO

El **sistema nervioso periférico (SNP)** se compone de nervios periféricos con terminaciones nerviosas especializadas y ganglios que contienen los somas neuronales que se encuentran fuera del SNC.

Nervios periféricos

Un nervio periférico es un haz de fibras nerviosas mantenidas juntas por tejido conjuntivo.

Los nervios del SNP están formados por muchas fibras nerviosas que transmiten información sensitiva y motora (efectora) entre los tejidos y órganos del cuerpo y el encéfalo y la médula espinal. La denominación **fibra nerviosa** se utiliza de diferentes maneras que pueden llevar a confusión. Puede significar el axón con todas sus cubiertas (mielina y célula de Schwann), como se ha usado hasta aquí, o puede hacer alusión al axón solo. También se utiliza para designar cualquier prolongación de una neurona, ya sea dendrita o axón, en especial cuando no hay suficiente información para identificar la prolongación como una u otro.

Los somas neuronales cuyas prolongaciones forman los nervios periféricos pueden estar dentro del SNC o fuera de él en **ganglios periféricos**. Los ganglios contienen cúmulos de somas neuronales y las fibras nerviosas entrantes o salientes (véase la Fig. 12.16). Los somas en los ganglios espinales, y así también en los ganglios de los nervios craneales, pertenecen a neuronas sensitivas (**aferentes somáticas** y **aferentes viscerales** que pertenecen al SNA [el cual se comenta más adelante]) cuya distribución está restringida en sitios específicos (Cuadro 12.1 y Fig. 12.3). Los somas en los ganglios paravertebrales, prevertebrales y terminales pertenecen a neuronas "motoras" postsinápticas (**eferentes viscerales**) del SNA (véase el Cuadro 12.1 y la Fig. 12.16).

Para comprender el SNP también es necesario describir algunas partes del SNC.

Los somas de las neuronas motoras del SNP están en el SNC.

Los somas de las neuronas motoras que inervan el músculo esquelético (**eferentes somáticas**) están ubicados en el cerebro, el tronco del encéfalo y la médula espinal. Los axones abandonan el SNC y transcurren en los nervios periféricos hacia los músculos esqueléticos que inervan. Una sola neurona transmite impulsos desde el SNC hacia el órgano efector.

Los somas de las neuronas sensitivas están situados en ganglios que están fuera del SNC pero cerca de él.

En el sistema sensitivo (tanto el componente **aferente somático** como el **aferente visceral**) una sola neurona conecta el receptor, a través de un ganglio sensitivo, con la médula espinal o el tronco del encéfalo. Los **ganglios sensitivos** están ubicados en las raíces dorsales de los nervios espinales y en asociación con los componentes sensitivos de los nervios craneales V, VII, VIII, IX y X (véase el Cuadro 12.1).

Componentes de tejido conjuntivo de un nervio periférico

La mayor parte de un **nervio periférico** consiste en las fibras nerviosas y sus células de sostén (lemocitos o células de Schwann). Las fibras nerviosas individuales y sus células de Schwann asociadas se mantienen juntas por la acción de un tejido conjuntivo organizado en tres componentes bien definidos, cada uno con características morfológicas y funcionales específicas (Fig. 12.23; véase también la Fig. 12.3).

- **Endoneuro**, que comprende el tejido conjuntivo laxo que rodea cada fibra nerviosa individual.
- **Perineuro**, que comprende el tejido conjuntivo especializado que rodea cada fascículo de fibras nerviosas.
- **Epineuro**, que comprende el tejido conjuntivo denso no modelado que rodea todo un nervio periférico y llena los espacios entre los fascículos nerviosos.

El endoneuro es el tejido conjuntivo laxo asociado con las fibras nerviosas individuales.

El **endoneuro** no es conspicuo en los preparados de rutina para la microscopia óptica, pero las técnicas especiales para tejido conjuntivo permiten su detección. En la microscopia electrónica, las

CUADRO 12.1 Ganglios periféricos[a]

Ganglios que contienen somas de neuronas sensitivas; no son estaciones sinápticas

- Ganglios de la raíz dorsal de los nervios espinales
- Ganglios sensitivos de los nervios craneales
  - Ganglio trigeminal (semilunar, de Gasser) del nervio craneal V (n. trigémino)
  - Ganglio geniculado del nervio craneal VII (n. facial)
  - Ganglio espiral o de Corti (contiene neuronas bipolares) de la división coclear del nervio craneal VIII (n. vestibulococlear)
  - Ganglio vestibular o de Scarpa (contiene neuronas bipolares) de la división vestibular del nervio craneal VIII
  - Ganglios superior e inferior del nervio craneal IX (n. glosofaríngeo)
  - Ganglios superior e inferior del nervio craneal X (n. neumogástrico)

Ganglios que contienen somas de neuronas (postsinápticas) autónomas; son estaciones sinápticas

- Ganglios simpáticos
  - Tronco simpático o cadena simpática paravertebral (el ganglio más craneal es el ganglio cervical superior)
  - Ganglios prevertebrales (contiguos a los orígenes de las ramas mayores de la aorta abdominal): celíaco, mesentérico superior, mesentérico inferior y aorticorrenal
  - Médula suprarrenal, que puede considerarse un ganglio simpático modificado (cada una de las células secretoras medulares, al igual que las células ganglionares reconocibles, está inervada por fibras nerviosas simpáticas presinápticas colinérgicas)

- Ganglios parasimpáticos
  - Ganglios cefálicos
    - Ganglio ciliar asociado con el nervio craneal III (n. oculomotor)
    - Ganglio submandibular asociado con el nervio craneal VII (n. facial)
    - Ganglio pterigopalatino (esfenopalatino) asociado con el nervio craneal VII
    - Ganglio ótico asociado con el nervio craneal IX (n. glosofaríngeo)
  - Ganglios terminales (cerca de la pared de las vísceras o dentro de ella): ganglios de los plexos submucoso (de Meissner) y mientérico (de Auerbach) en el tubo digestivo (éstos también son ganglios de la división entérica del SNA) y células ganglionares aisladas en diversos órganos

[a]Nota práctica: los somas de las neuronas que aparecen en los cortes histológicos de lengua, páncreas, vejiga y corazón son siempre ganglios terminales o "células ganglionares" del sistema nervioso parasimpático.

fibrillas colágenas que componen el endoneuro se identifican con facilidad (véanse las Figs. 12.11 y 12.12). Estas fibrillas transcurren paralelas a las fibras nerviosas y también las rodean, con lo que las unen funcionalmente en un fascículo o haz. A causa de que los **fibroblastos** son relativamente escasos en los intersticios entre las fibras nerviosas, es probable que la mayoría de las fibrillas colágenas sea secretada por las células de Schwann. Los estudios de cultivos de tejidos sustentan esta conclusión porque en cultivos puros de células de Schwann y neuronas de ganglios espinales se ha comprobado que se forman fibrillas colágenas.

Aparte de los fibroblastos ocasionales, las únicas otras células del tejido conjuntivo que aparecen normalmente en el endoneuro son los **mastocitos** y los **macrófagos**. Los macrófagos median la vigilancia inmunológica y también participan en la reparación del tejido nervioso. Luego de la lesión de un nervio, los macrófagos proliferan y fagocitan en forma activa los detritos mielínicos. En general, la mayor parte de los núcleos (90%) que se ven en los cortes transversales de los nervios periféricos pertenecen a las células de Schwann; el 10% restante se distribuye equitativamente entre los fibroblastos ocasionales y otras células, como las **células endoteliales** de los capilares, los macrófagos y los mastocitos.

El perineuro consiste en el tejido conjuntivo especializado que rodea un fascículo nervioso y contribuye a la formación de la barrera hematoneural.

Alrededor del fascículo nervioso hay una vaina de células conjuntivas singulares que constituyen el **perineuro**. El perineuro actúa como una barrera de difusión activa desde el punto de vista metabólico que contribuye a la formación de una **barrera hematoneural**. Esta barrera mantiene el medio iónico de las fibras nerviosas envainadas. De un modo semejante a lo que ocurre con las células endoteliales de los capilares encefálicos que forman la barrera hematoencefálica (véase la p. 385), las **células perineurales** poseen receptores, transportadores y enzimas que mantienen el transporte activo de sustancias a través de su citoplasma. El perineuro puede tener un espesor de una sola capa o más, según el diámetro del nervio. Las células que componen esta cubierta son aplanadas (escamosas) y cada capa tiene una lámina externa (basal) en ambas superficies (Fig. 12.23b y Lámina 27, p. 390). Las células son contráctiles y contienen una cantidad apreciable de filamentos de actina, una característica de las células musculares lisas y de otras células contráctiles. Además, cuando hay dos capas de células perineurales o más (en los nervios más grandes puede haber hasta cinco o seis capas), entre las capas celulares se hallan fibrillas colágenas, pero no fibroblastos. Entre las células ubicadas en la misma capa del perineuro hay **uniones estrechas**, que son el fundamento de la **barrera hematoneural**. En efecto, la organización de estas células como barrera –la presencia de uniones estrechas y de material de lámina externa (basal)– las hace semejantes a células de tipo epitelial. Por otro lado, su índole contráctil y su capacidad manifiesta para producir fibrillas colágenas también las hace semejantes a células musculares lisas y a fibroblastos.

La cantidad limitada de tipos celulares conjuntivos en el endoneuro (p. 375) sin duda es un reflejo de la función protectora que cumple el perineuro. En los compartimientos endoneural y perineural no se ven las células típicas del sistema inmunitario (p. ej., linfocitos, plasmocitos). Esta falta de células de la inmunidad (con excepción de los mastocitos y los macrófagos) es consecuencia de la barrera protectora creada por las células perineurales. En el compar-

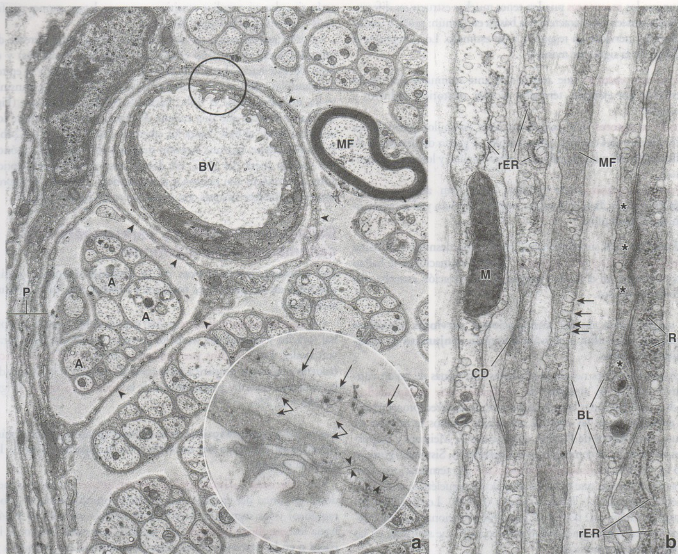


FIGURA 12.23 • **Microfotografía electrónica de un nervio periférico y del perineuro que rodea los fascículos nerviosos. a.** Microfotografía electrónica de varias fibras nerviosas amielínicas y de una sola fibra mielínica (*MF*). A la izquierda de la foto se ve el perineuro (*P*), que está compuesto por varias capas de células. Prolongaciones de células perineurales (*puntas de flecha*) también se extienden hacia el interior del nervio para rodear un grupo de axones (*A*) junto con sus células de Schwann y un vaso sanguíneo (*BV*) de pequeño calibre. Este grupo axónico corresponde a la raicilla de una rama nerviosa pequeña que se une al fascículo más grande o lo abandona. 10.000 ×. La región delimitada por la pequeña *circunferencia negra* que incluye el endotelio del vaso y el citoplasma perineural contiguo se muestra con más aumento en el **detalle**. Obsérvense las láminas basales (externas) del endotelio vascular y de la célula perineural (*flechas*). También se ve la unión entre las células endoteliales del vaso sanguíneo (*puntas de flecha*). 46.000 ×. **b.** Microfotografía electrónica del perineuro de un nervio. Pueden verse cuatro capas celulares perineurales. Cada capa tiene en sus dos superficies una lámina externa (basal) (*BL*). Otros componentes morfológicos de la célula perineural son su contenido abundante de microfilamentos de actina (*MF*), vesículas pinocíticas (*flechas*) y densidades citoplasmáticas (*CD*). Todas éstas son características de las células musculares lisas. En la capa de células perineurales más interna (*a la derecha*) se ven uniones estrechas (*asteriscos*) en donde una célula se superpone a otra para formar la vaina. En el citoplasma celular también aparecen mitocondrias (*M*), retículo endoplasmático rugoso (*rER*) y ribosomas libres (*R*). 27.000 ×.

timiento nervioso es típico que sólo haya fibroblastos, una cantidad reducida de macrófagos residentes y mastocitos ocasionales.

El epineuro es el tejido conjuntivo denso no modelado que rodea y une los fascículos nerviosos para formar el nervio completo.

El **epineuro** forma el tejido más externo del nervio periférico. Es un **tejido conjuntivo denso** típico que rodea los fascículos formados por el perineuro (Lámina 28, p. 392). En los nervios más grandes el tejido adiposo se asocia a menudo con el epineuro.

Los vasos sanguíneos que irrigan los nervios transcurren en el epineuro y sus ramas penetran el nervio y corren por el perineuro. El endoneuro está poco vascularizado; el intercambio metabólico de sustratos y desechos en este tejido depende de la difusión desde los vasos sanguíneos y hacia ellos a través de la vaina perineural (véase la Fig. 12.23).

Receptores aferentes (sensitivos)

Los receptores aferentes son estructuras especializadas ubicadas en los extremos distales de las prolongaciones periféricas de las neuronas sensitivas.

Aunque los **receptores** pueden tener muchas estructuras diferentes, todos poseen una característica básica en común: pueden iniciar un impulso nervioso en respuesta a un estímulo. Los receptores se clasifican de la siguiente manera:

- **Exterorreceptores**, que reaccionan ante estímulos del medio externo, por ejemplo, térmicos, táctiles, olfatorios, auditivos y visuales.
- **Intrarreceptores**, que reaccionan ante estímulos provenientes del interior del cuerpo, por ejemplo, el grado de llenado o de distensión del tubo digestivo, la vejiga urinaria y los vasos sanguíneos.
- **Propiorreceptores**, que también reaccionan ante estímulos internos y perciben la posición corporal, el tono y el movimiento de los músculos.

El receptor más simple consiste en un axón desnudo y se llama **terminación (libre) no capsulada**. Estas terminaciones se hallan en los epitelios, en el tejido conjuntivo y en relación estrecha con los folículos pilosos.

La mayor parte de las terminaciones nerviosas sensitivas adquieren una vaina o cápsula de tejido conjuntivo de complejidad variable.

Las terminaciones nerviosas sensitivas con vainas de tejido conjuntivo reciben el nombre de **terminaciones encapsuladas**. Muchas terminaciones encapsuladas son mecanorreceptores ubicados en la piel y en las cápsulas articulares (bulbos terminales de Krause, corpúsculos de Ruffini, corpúsculos de Meissner y corpúsculos de Pacini) y se comentan en el Capítulo 15, Sistema tegumentario (p. 501). Los **husos neuromusculares** son terminaciones sensitivas encapsuladas que están en el músculo esquelético; se comentan en el Capítulo 11, Tejido muscular (p. 310). Los órganos tendinosos de Golgi, que tienen un parentesco funcional con los anteriores, son receptores encapsulados de tensión que se hallan en las uniones musculotendinosas.

■ ORGANIZACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

Aunque el SNA se presentó antes en este capítulo, aquí conviene describir algunas de las características sobresalientes de su organización y su distribución. El SNA se clasifica en tres divisiones:

- **División simpática**
- **División parasimpática**
- **División entérica**

El SNA controla y regula el medio interno del organismo.

El **SNA** es la parte del SNP que envía impulsos involuntarios hacia el músculo liso, el músculo cardíaco y el epitelio glandular. Estos efectores son las unidades funcionales de los órganos que responden a la regulación del tejido nervioso. A veces se utiliza el término *visceral* para hacer referencia al SNA o a sus neuronas que, en consecuencia, se denominan **neuronas motoras (eferentes) viscerales**. Las prolongaciones de las neuronas sensitivas también abandonan los órganos (p. ej., vasos sanguíneos, membranas mucosas y glándulas) para transmitir impulsos (p. ej., dolor, componente aferente de los arcos reflejos) hacia el SNC. Estas **neuronas sensitivas (aferentes) viscerales**, que son seudounipolares, adoptan la misma disposición que otras neuronas sensitivas; es decir que sus somas están situados en ganglios sensitivos y poseen largos axones periféricos y centrales, como ya se describió.

La principal diferencia de organización entre el flujo eferente de impulsos hacia el músculo esquelético (efectores somáticos) y el flujo eferente hacia el músculo liso, el músculo cardíaco y el epitelio glandular (efectores viscerales) es que una sola neurona transmite los impulsos desde el SNC hacia los efectores somáticos (Fig. 12.24a), mientras que una cadena de dos neuronas transmite los impulsos desde el SNC hasta los efectores viscerales (Fig. 12.24b). Por consiguiente, hay una estación sináptica en un ganglio autónomo situado fuera del SNC, en donde una neurona presináptica entra en contacto con neuronas postsinápticas. Cada neurona presináptica establece sinapsis con varias neuronas postsinápticas.

Divisiones simpática y parasimpática del sistema nervioso autónomo

Las neuronas presinápticas de la división simpática están ubicadas en las porciones torácica y lumbar alta de la médula espinal.

Las **neuronas presinápticas** envían axones desde la médula espinal torácica y lumbar alta hacia los ganglios prevertebrales y paravertebrales. Los **ganglios prevertebrales** en el **tronco simpático** (cadena ganglionar simpática paravertebral) contienen los somas de las neuronas efectoras postsinápticas de la **división simpática** (Figs. 12.24b y 12.25).

Las neuronas presinápticas de la división parasimpática están situadas en el tronco del encéfalo y en la porción sacra de la médula espinal.

Las **neuronas parasimpáticas presinápticas** envían axones desde el tronco del encéfalo (mesencéfalo, protuberancia y bulbo raquídeo) y los segmentos sacros de la médula espinal (S2 a S4) hacia los **ganglios viscerales**. Los ganglios que están dentro de la pared o en las cercanías de los órganos abdominales y pelvianos y los ganglios motores viscerales de los nervios craneales III, VII, IX y X contienen los somas de las neuronas efectoras postsinápticas de la **división parasimpática** (Fig. 12.24c y 12.25).

Las divisiones simpática y parasimpática del SNA con frecuencia inervan los mismos órganos. En estos casos las acciones de ambas divisiones suelen ser antagónicas. Por ejemplo, la estimulación simpática aumenta la frecuencia de contracción del músculo cardíaco, mientras que la estimulación parasimpática reduce esta frecuencia.

Muchas funciones del SNS son semejantes a las de la médula suprarrenal, una glándula endocrina. Esta similitud funcional se puede explicar en parte por las relaciones entre las células de la médula suprarrenal y las neuronas simpáticas postsinápticas durante el desarrollo embrionario. Ambas derivan de la cresta neural, están inervadas por neuronas simpáticas presinápticas y producen agentes con actividad fisiológica de parentesco muy cercano, EPI y NE. Una diferencia importante radica en que las neuronas simpáticas entregan el agente directamente al efector, mientras que las células de la médula suprarrenal lo hacen de un modo indirecto a través del torrente sanguíneo. El caso de la médula suprarrenal sería una excepción a la regla de que la inervación autónoma consiste en una cadena de dos neuronas desde el SNC hacia un efector; para la médula suprarrenal es sólo una neurona, salvo que la célula medular suprarrenal se considere el equivalente funcional de la segunda neurona, en efecto, una neurona secretora.

División entérica del sistema nervioso autónomo

La división entérica del SNA está formada por los ganglios y las redes neuronales postsinápticas que inervan el tubo digestivo.

La **división entérica del SNA** consiste en un conjunto de neuronas y sus prolongaciones dentro de las paredes del tubo digestivo. Controla la movilidad (contracciones de la pared intestinal), las secreciones exocrinas y endocrinas y el flujo sanguíneo a través del tubo digestivo; también regula los procesos inmunológicos e inflamatorios.

La división entérica puede funcionar en forma independiente del SNC y se considera el "**cerebro del intestino**". Sin embargo, la digestión requiere la comunicación entre las neuronas entéricas y el SNC, la cual está dada por las fibras nerviosas simpáticas y parasimpáticas. Los intrarreceptores situados en el tubo digestivo proveen información sensitiva al SNC con respecto al estado de las funciones digestivas. Luego el SNC coordina la estimulación simpática que inhibe la secreción gastrointestinal, la actividad motora y la contracción de los esfínteres y del músculo liso vascular y los estímulos parasimpáticos que producen las acciones opuestas. Las **interneuronas** integran la información de las neuronas sensitivas y transmiten esta información a las neuronas motoras entéricas en la forma de reflejos. Por ejemplo, el reflejo gastrocólico se produce cuando la distensión del estómago estimula la contracción del músculo del colon para desencadenar la defecación.

Los ganglios y las neuronas postsinápticas de la división entérica están en la lámina propia, la muscular de la mucosa, la submucosa, la muscular externa y la subserosa del tubo digestivo desde el esófago hasta el ano (Fig. 12.26). Dado que la división entérica no necesita los impulsos presinápticos del nervio vago ni de las eferencias sacras, el intestino continúa sus movimientos peristálticos incluso después de cortarse el nervio craneal X o los nervios esplácnicos pelvianos.

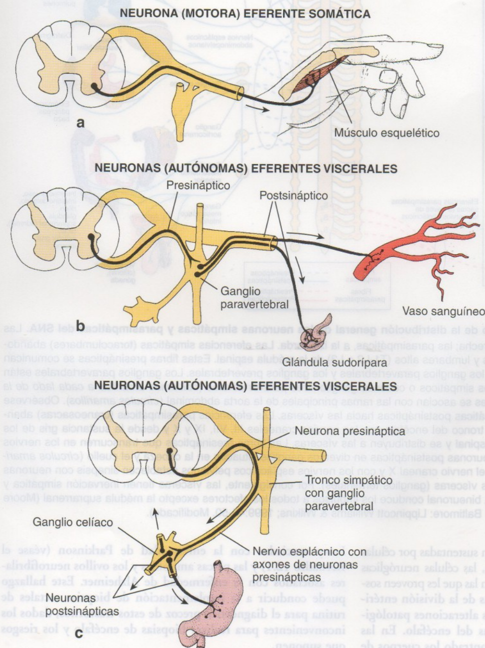


FIGURA 12.24 • Diagramas esquemáticos comparativos de las neuronas eferentes somáticas y eferentes viscerales. a. En el sistema (motor) eferente somático una sola neurona conduce los impulsos desde el SNC hacia el efector (músculo esquelético). **b.** En el sistema eferente visceral (representado en este diagrama por la división simpática del SNA) una cadena de dos neuronas conduce los impulsos: una neurona presináptica ubicada dentro del SNC y una neurona postsináptica situada en los ganglios paravertebrales o prevertebrales. Además, cada neurona presináptica establece sinapsis con más de una neurona postsináptica. Las fibras simpáticas postsinápticas inervan el músculo liso (como el de los vasos sanguíneos) o el epitelio glandular (como el de las glándulas sudoríparas). **c.** Las neuronas del SNA que inervan los órganos abdominales lo hacen a través de los nervios esplácnicos. En este ejemplo el nervio esplácnico llega al ganglio celíaco, en donde ocurre la mayoría de las sinapsis de la cadena bineuronal. Obsérvese que una neurona presináptica establece sinapsis con varias neuronas postsinápticas (Reith EJ, Breidenbach B, Lorenc M. Textbook of Anatomy and Physiology. St. Louis: CV Mosby; 1978. Redibujado con autorización).

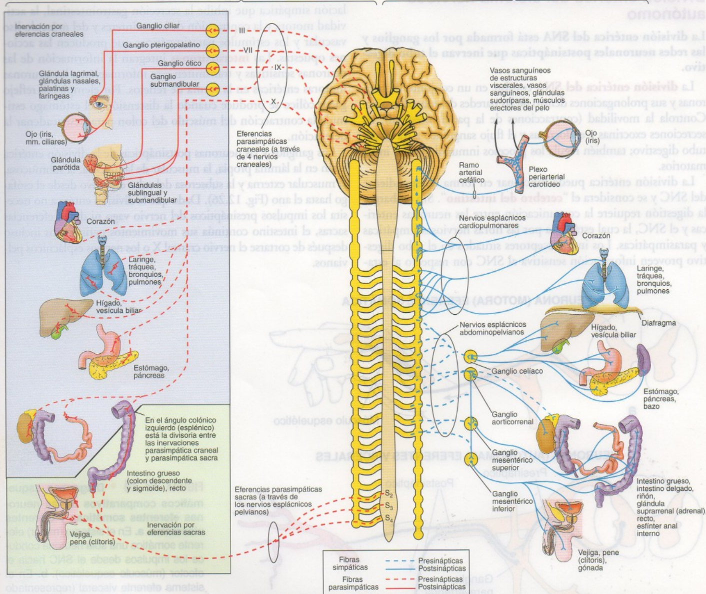


FIGURA 12.25 • **Diagrama esquemático de la distribución general de las neuronas simpáticas y parasimpáticas del SNA.** Las eferencias simpáticas se muestran a la derecha; las parasimpáticas, a la izquierda. Las eferencias simpáticas (toracolumbares) abandonan el SNC desde los segmentos torácicos y lumbares altos (T1-L2 o L3) de la médula espinal. Estas fibras presinápticas se comunican con neuronas postsinápticas en dos sitios, los ganglios paravertebrales y los ganglios prevertebrales. Los ganglios paravertebrales están vinculados entre sí para formar dos troncos simpáticos o cadenas ganglionares paravertebrales (*columnas amarillas a cada lado de la médula espinal*). Los ganglios prevertebrales se asocian con las ramas principales de la aorta abdominal (*círculos amarillos*). Obsérvese la distribución de las fibras nerviosas simpáticas postsinápticas hacia las vísceras. Las eferencias parasimpáticas (craneosacras) abandonan el SNC desde la sustancia gris del tronco del encéfalo con los nervios craneales III, VII, IX y X y desde la sustancia gris de los segmentos sacros (S2-S4) de la médula espinal y se distribuyen a las vísceras. Las fibras presinápticas que transcurren en los nervios craneales III, VII y IX se comunican con neuronas postsinápticas en diversos ganglios situados en la cabeza y el cuello (*círculos amarillos*). Las fibras presinápticas que van con el nervio craneal X y con los nervios esplácnicos pelvianos establecen sinapsis con neuronas postsinápticas ubicadas en la pared de las vísceras (ganglios terminales). Por consiguiente, las vísceras tienen inervación simpática y parasimpática. Obsérvese que una cadena bineuronal conduce los impulsos a todos los efectores excepto la médula suprarrenal (Moore KL, Dalley AF. Clinically Oriented Anatomy. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 1999:48-50. Modificado).

Las neuronas de la división entérica están sustentadas por células de Schwann o células satélite; en cambio, las células neurógliicas entéricas, que se parecen a los astrocitos, son las que les proveen sostén (véase la p. 367). **Las células nerviosas de la división entérica también son afectadas por las mismas alteraciones patológicas que pueden ocurrir en las neuronas del encéfalo. En las paredes del intestino grueso se han encontrado los cuerpos de Lewy asociados con la enfermedad de Parkinson (véase el Recuadro 12.1) y las placas amiloides y los ovillos neurofibrilares asociados con la enfermedad de Alzheimer. Este hallazgo puede conducir a la implementación de biopsias rectales de rutina para el diagnóstico precoz de estos trastornos, dados los inconvenientes para realizar biopsias de encéfalo y los riesgos que suponen.**

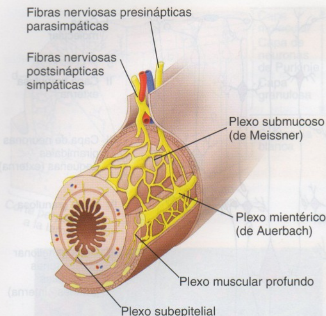


FIGURA 12.26 • **Sistema nervioso entérico.** Este diagrama muestra la organización del sistema nervioso entérico en la pared del intestino delgado. Obsérvese la ubicación de los dos plexos nerviosos que contienen células ganglionares. El plexo más superficial, el plexo mientérico (de Auerbach) está entre dos capas musculares. A más profundidad, en la región de la submucosa, hay una red de fibras amielínicas y células ganglionares que forman el plexo submucoso (de Meissner). Fibras parasimpáticas provenientes del nervio vago se introducen por el mesenterio del intestino delgado y establecen sinapsis con las células ganglionares de ambos plexos. Fibras nerviosas simpáticas postsinápticas también contribuyen al sistema nervioso entérico.

Resumen de la distribución del sistema nervioso autónomo

En las Figuras 12.24 y 12.25 se resumen en forma de diagramas los orígenes y la distribución del SNA. El estudiante debe referirse a estas figuras al leer las secciones descriptivas. Obsérvese que los diagramas indican tanto la inervación par (parasimpática y simpática) común al SNA como las importantes excepciones a esta característica general.

Cabeza

- Las **eferencias presinápticas parasimpáticas** de la cabeza abandonan el encéfalo junto con los nervios craneales, como se indica en la Figura 12.25, pero las vías son bastante complejas. Los somas neuronales también pueden hallarse en estructuras que no son los ganglios cefálicos mencionados en el Cuadro 12.1 y la Figura 12.25 (p. ej., en la lengua). Éstos son "ganglios terminales" que contienen los somas neuronales del sistema parasimpático.
- Las **eferencias presinápticas simpáticas** de la cabeza provienen de la región torácica de la médula espinal. Las *neuronas postsinápticas* tienen sus somas en el ganglio cervical superior; los axones abandonan el ganglio en una red nerviosa que rodea la pared de las arterias carótidas interna y externa para formar los plexos nerviosos periarteriales. El plexo de la carótida interna y el plexo de la carótida externa siguen las ramas de las arterias carótidas para alcanzar su destino.

Tórax

- Las **eferencias presinápticas parasimpáticas** de las vísceras torácicas viajan con el nervio vago (nervio craneal X). Las *neuronas postsinápticas* tienen sus somas en las paredes o en el parénquima de los órganos torácicos.
- Las **eferencias presinápticas simpáticas** de los órganos del tórax provienen de los segmentos torácicos superiores de la médula espinal. Las *neuronas postsinápticas simpáticas* para el corazón están, sobre todo, en los ganglios cervicales; los axones de estas neuronas forman los nervios cardíacos. Las *neuronas postsinápticas* para las otras vísceras torácicas están en los ganglios de la porción torácica del tronco simpático. Los axones transcurren desde el tronco simpático hasta las vísceras del tórax como parte de pequeños nervios esplácnicos y forman los plexos pulmonar y esofágico.

Abdomen y pelvis

- Las **eferencias presinápticas parasimpáticas** de las vísceras abdominales viajan con el nervio vago (nervio craneal X) y con los nervios esplácnicos pelvianos. Las *neuronas postsinápticas* del sistema parasimpático que inervan los órganos abdominopelvianos están en ganglios terminales que, en su mayor parte, se sitúan en las paredes de los mismos órganos, como los ganglios del plexo submucoso (de Meissner) y del plexo mientérico (de Auerbach) del tubo digestivo. Estos ganglios pertenecen a la división entérica del SNA.
- Las **eferencias presinápticas simpáticas** de los órganos abdominopelvianos provienen de los segmentos torácicos bajos y lumbares altos de la médula espinal. Estas fibras llegan hasta los ganglios prevertebrales a través de los nervios esplácnicos abdominopelvianos que consisten en los nervios esplácnicos lumbares y torácicos mayor, menor e inferior. Las *neuronas postsinápticas* tienen sus somas principalmente en los ganglios prevertebrales (véase la Fig. 12.24c). Sólo las fibras presinápticas que terminan en las células de la médula de la glándula suprarrenal (adrenal) tienen su origen en los ganglios paravertebrales del tronco simpático. Las células de la médula suprarrenal funcionan como un tipo especial de neurona postsináptica que libera neurotransmisor directamente hacia el torrente sanguíneo en lugar de hacerlo hacia la hendidura sináptica.

Miembros y pared del cuerpo

- Ni los miembros ni la pared del cuerpo tienen eferencias parasimpáticas. Desde el punto de vista anatómico, la inervación autónoma en la pared corporal sólo es simpática (véase la Fig. 12.24b). Cada nervio espinal contiene fibras simpáticas postsinápticas, o sea eferentes viscerales amielínicos, de neuronas cuyos somas están en los ganglios paravertebrales del tronco simpático. Para las glándulas sudoríparas, el neurotransmisor liberado por las neuronas "simpáticas" es ACh en lugar de la habitual NE.

■ ORGANIZACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

El **sistema nervioso central** está compuesto por el **encéfalo**, encerrado dentro del cráneo, y la **médula espinal**, ubicada en el conducto vertebral. El SNC está protegido por el cráneo y las vér-

tebras y está rodeado por tres membranas de tejido conjuntivo llamadas **meninges**. En esencia el encéfalo y la médula espinal flotan en el líquido cefalorraquídeo que ocupa el espacio que hay entre las dos capas meníngeas internas. El encéfalo se subdivide adicionalmente en **cerebro**, **cerebelo** y **tronco del encéfalo**, que se continúa con la médula espinal.

En el cerebro la sustancia gris forma una cubierta externa denominada corteza, mientras que la sustancia blanca forma una parte interna más profunda llamada centro oval.

La **corteza** que forma la capa más externa del cerebro contiene somas neuronales, axones, dendritas y células de la neuroglia central y es el sitio donde se producen las sinapsis. En los cerebros disecados en fresco la corteza tiene un color grisáceo, de ahí el nombre de **sustancia gris**. Además de hallarse en la corteza, la sustancia gris también está en la forma de islotes, llamados **núcleos**, en la profundidad del cerebro y del cerebelo.

La **sustancia blanca** contiene sólo axones de neuronas más las células neuróglicas y vasos sanguíneos asociados (los axones en estado fresco tienen un aspecto blanquecino). Estos axones transcurren desde una parte del sistema nervioso hacia otra. Aunque muchos de los axones que van hacia un lugar específico o vienen desde una región determinada se agrupan en fascículos llamados **tractos**, éstos no tienen límites definidos visibles. Para la identificación de un tracto en la sustancia blanca del SNC es necesario un procedimiento especial, como la destrucción de los somas neuronales que proveen fibras al tracto en cuestión. Las fibras dañadas pueden detectarse mediante el uso de métodos de tinción o marcaje adecuados y luego seguirse en toda su longitud. Incluso en la médula espinal, en donde la agrupación de tractos es muy pronunciada, no hay límites nítidos entre los tractos contiguos.

Células de la sustancia gris

Los tipos de somas neuronales que hay en la sustancia gris varían de acuerdo con la parte del encéfalo o de la médula espinal que se examine.

Cada región funcional de la sustancia gris tiene una variedad característica de somas neuronales asociados con una red de prolongaciones axónicas, dendríticas y neuróglicas.

La red de prolongaciones axónicas, dendríticas y neuróglicas asociadas con la sustancia gris recibe el nombre de **neurópilo**. La organización del neurópilo no es obvia en los cortes teñidos con H-E. Para descifrar la citoarquitectura de la sustancia gris hay que utilizar métodos de tinción diferentes de la hematoxilina y eosina (Lámina 29, p. 394).

Aunque los programas de histología general no suelen incluir la distribución de las neuronas en el SNC, la presentación de dos ejemplos contribuirá a una mejor apreciación de los preparados teñidos con H-E que suelen examinar los estudiantes. Estos ejemplos son una región de la corteza cerebral (Fig. 12.27) y una región de la corteza cerebelosa (Fig. 12.28), respectivamente.

El **tronco del encéfalo** no tiene una separación nítida en regiones de sustancia gris y sustancia blanca. Los núcleos de los nervios craneales situados en el tronco del encéfalo, no obstante, aparecen como islotes rodeados por tractos de sustancia blanca más o menos definidos. Estos núcleos contienen los somas de las neuronas motoras de los nervios craneales y son los equivalentes morfológicos y funcionales de las astas ventrales de la médula espinal. En otros sitios del tronco del encéfalo, como la **formación reticular**, la separación entre sustancia blanca y sustancia gris es incluso menos clara.

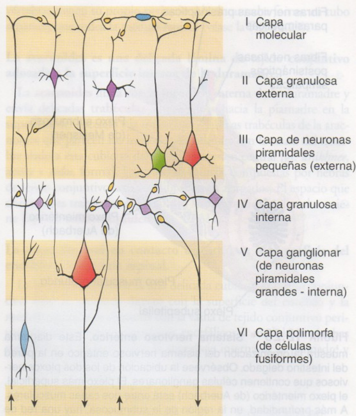


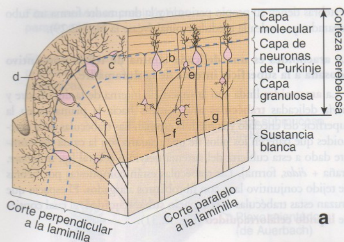
FIGURA 12.27 • Células nerviosas en los circuitos intracorticales cerebrales. En este diagrama sencillo se ilustran la organización y las conexiones entre las neuronas de diferentes capas de la corteza que contribuyen a las fibras aferentes corticales (*flechas que apuntan hacia arriba*) y fibras eferentes corticales (*flechas que apuntan hacia abajo*). Las pequeñas interneuronas aparecen indicadas en *amarillo*.

Organización de la médula espinal

La **médula espinal** es una estructura cilíndrica aplanada que está en continuidad directa con el encéfalo. Se divide en 31 segmentos (8 cervicales, 12 torácicos, 5 lumbares, 5 sacros y 1 coccígeo) y en conexión con cada uno de ellos hay un par de **nervios espinales**. Cada nervio espinal está unido a su segmento correspondiente de la médula por varias raicillas agrupadas que según su ubicación reciben el nombre de raíces dorsales (posteriores) o raíces ventrales (anteriores) (Fig. 12.29; véase también la Fig. 12.3).

En un corte transversal la médula espinal exhibe una porción interna con la forma de una H o de una mariposa pardo grisácea, la **sustancia gris**, que rodea el **conducto central** y una porción periférica blanquecina, la **sustancia blanca** (Fig. 12.30). La sustancia blanca (véase la Fig. 12.3) sólo contiene axones mielínicos y amielínicos que transcurren de uno a otro segmento de la médula o el encéfalo.

La **sustancia gris** contiene los somas neuronales y sus dendritas, junto con axones y células de la neuroglia central (Lámina 31, p. 398). Los grupos de somas neuronales en la sustancia gris que están relacionados funcionalmente reciben el nombre de **núcleos**. En este contexto, el término *núcleo* significa un cúmulo o conjunto de somas neuronales más fibras y neuroglia. Los núcleos del



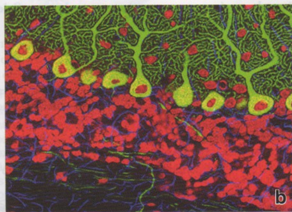


FIGURA 12.28 • **Citoarquitectura de la corteza cerebelosa. a.** Este diagrama muestra el corte de una laminilla, un giro angosto de la corteza cerebelosa que es aplanado como una hoja. Obsérvese que la laminilla contiene sustancia gris y sustancia blanca. En este diagrama se señalan tres capas de sustancia gris bien definidas: la capa molecular (ubicada más superficialmente), la capa de neuronas de Purkinje (en el medio) y la capa granulosa (contigua a la sustancia blanca). *a,* neurona granulosa; *b,* neurona de Purkinje; *c,* neurona de las cestas; *d,* neurona estrellada; *e,* neurona de Golgi; *f,* fibra musgosa; *g,* fibra trepadora (basado en Barr ML, Kiernan JA. The Human Nervous System. New York: Harper & Row; 1983). **b.** Capa de neuronas de Purkinje de la corteza cerebelosa de rata en un corte histológico sometido a un método de marcaje fluorescente doble. La tinción roja del DNA señala los núcleos de las células en las capas molecular y granulosa de este corte fino. Obsérvese que cada neurona de Purkinje posee abundancia de dendritas. 380 × (gentileza del Dr. Thomas J. Deerinck).

SNC son los equivalentes morfológicos y funcionales de los ganglios del SNP. Las sinapsis sólo ocurren en la sustancia gris.

Los somas de las neuronas motoras que inervan el músculo estriado están situados en las astas ventrales (anteriores) de la sustancia gris medular.

Las **neuronas del asta ventral** o **anterior**, también llamadas **motoneuronas inferiores**, son grandes células basófilas que se reconocen con facilidad en los preparados histológicos de rutina (Fig. 12.30 y Lámina 31, p. 398). Dado que la motoneurona conduce los impulsos hacia afuera del SNC, se llama *neurona eferente.*

El axón de una neurona motora abandona la médula espinal, atraviesa la raíz ventral (anterior), se convierte en un componente

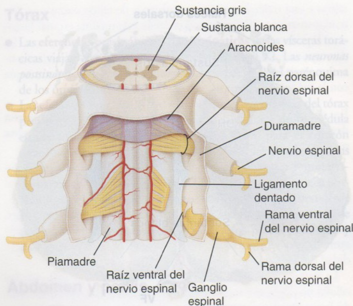


FIGURA 12.29 • **Vista posterior de una médula espinal con las meninges que la cubren.** Cada nervio espinal está conectado con la médula por raicillas que se reúnen para formar las raíces nerviosas ventral (anterior) y dorsal (posterior). Estas raíces se unen para formar un nervio espinal que, luego de un trayecto breve, se divide en las ramas primarias ventral o anterior (más gruesa) y dorsal o posterior (más fina). Obsérvese que la duramadre (la cubierta meníngea más externa) rodea la médula espinal y los nervios espinales emergentes. También puede verse el ligamento dentado de la piamadre que contribuye a la fijación medular.

del nervio espinal de ese segmento y, como tal, se dirige hacia el músculo. El axón es mielínico excepto en su origen y en su terminación. Cerca de la célula muscular el axón se divide en muchas ramas terminales que forman las uniones neuromusculares (véase la p. 322).

Los somas de las neuronas sensitivas están ubicados en los ganglios que hay en las raíces dorsales (posteriores) de los nervios espinales.

Las neuronas sensitivas de los ganglios espinales son seudounipolares (Lámina 27, p. 390). Tienen una sola prolongación que se bifurca en un segmento centrípeto que trae información desde la periferia hacia el soma neuronal y un segmento centrífugo que lleva información desde el soma neuronal hacia la sustancia gris de la médula espinal. Dado que la neurona sensitiva conduce los impulsos hacia el SNC, recibe el nombre de *neurona aferente.* Los impulsos se generan en las arborizaciones receptoras terminales del segmento centrípeto periférico.

Tejido conjuntivo del sistema nervioso central

Tres membranas secuenciales de tejido conjuntivo, las **meninges**, revisten el encéfalo y la médula espinal.

- La **duramadre** es la cubierta más externa.
- La **aracnoides** está debajo de la duramadre.
- La **piamadre** es una delicada capa que está en contacto directo con la superficie del encéfalo y de la médula espinal.

Dado que la aracnoides y la piamadre derivan de la capa simple

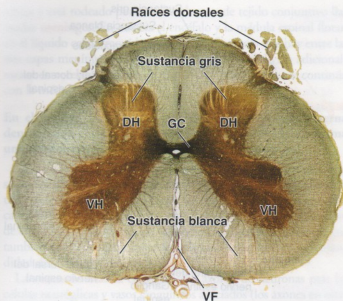


FIGURA 12.30 • **Corte transversal de la médula espinal humana.** La microfotografía muestra un corte transversal de la médula espinal por un nivel lumbar bajo (probablemente L4-L5) que se ha sometido a la técnica de impregnación argéntica de Bielschowsky. La médula espinal está organizada en una parte externa (la sustancia blanca) y una parte interna (la sustancia gris, que contiene los somas neuronales y las fibras nerviosas asociadas). La sustancia gris de la médula espinal adopta una configuración en mariposa en los cortes transversales. Las prominencias anteriores y posteriores se denominan astas ventrales o anteriores (*VH*) y astas dorsales o posteriores (*DH*), respectivamente. Las astas derechas están conectadas con las izquierdas por la comisura gris (*GC*). La sustancia blanca contiene fibras nerviosas que se reúnen en tractos ascendentes y descendentes. La superficie externa de la médula espinal está cubierta por la piamadre. En este corte se ven vasos sanguíneos de la piamadre, la fisura media anterior (*VF*) y algunas raíces dorsales (posteriores) de nervios espinales. 5 ×.

de mesénquima que rodea el encéfalo en desarrollo, por lo general se designan en conjunto **piaracnoides**. En los adultos la piamadre corresponde a la hoja visceral y la aracnoides la hoja parietal de la misma cubierta. Este origen común de la piaracnoides se torna obvio en la disección anatómica de las meninges del adulto, en donde se encuentra una abundancia de bandas de tejido conjuntivo (trabéculas aracnoideas) que conectan la piamadre con la aracnoides.

La duramadre es una lámina relativamente gruesa de tejido conjuntivo denso.

En la cavidad craneal la gruesa cubierta de tejido conjuntivo que forma la duramadre es continua en su superficie externa con el periostio de los huesos del cráneo. Dentro de la **duramadre** hay espacios revestidos por endotelio (y reforzados por periostio y duramadre, respectivamente) que sirven como conductos principales para la sangre que retorna del encéfalo. Estos **senos venosos (durales)** reciben sangre de las principales venas cerebrales y la llevan a las venas yugulares internas.

Extensiones laminares de la superficie interna de la duramadre forman tabiques entre partes del encéfalo, sostienen estas partes dentro de la cavidad craneal y llevan la aracnoides hacia algunas de las regiones encefálicas más profundas. En el conducto vertebral las vértebras tienen su propio periostio y la duramadre forma un tubo separado que rodea la médula espinal (véase la Fig. 12.29).

La aracnoides es una delicada lámina de tejido conjuntivo adosada a la superficie interna de la duramadre.

La **aracnoides** linda con la superficie interna de la duramadre y envía delicadas **trabéculas aracnoideas** hacia la piamadre en la superficie del encéfalo y la médula espinal. Las trabéculas de la aracnoides que parecen los hilos de una telaraña son la causa del nombre dado a esta cubierta del sistema nervioso central [gr. *arákhnee,* araña + *éidos,* forma]. Las trabéculas están compuestas por hebras de tejido conjuntivo laxo con fibroblastos alargados. El espacio que cruzan estas trabéculas es el **espacio subaracnoideo**, el cual contiene **líquido cefalorraquídeo** (Fig. 12.31).

La piamadre está en contacto directo con la superficie del encéfalo y la médula espinal.

La **piamadre** también es una delicada cubierta de tejido conjuntivo. Está en contacto directo con la superficie del encéfalo y la médula espinal y es continua con la vaina de tejido conjuntivo perivascular de los vasos sanguíneos encefálicos y medulares. Ambas superficies de la aracnoides, la superficie interna de la piamadre y

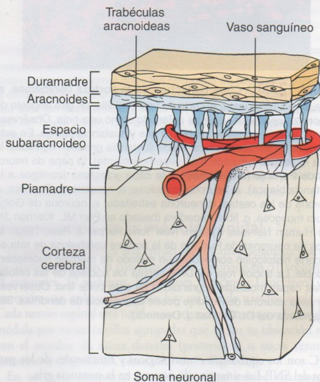


FIGURA 12.31 • **Diagrama esquemático de las meninges cerebrales.** La capa más externa, la duramadre, está adherida al hueso subyacente de la cavidad craneal (que no aparece en la ilustración). La capa más interna, la piamadre, se adhiere a la superficie encefálica y sigue todos sus contornos. Obsérvese que la piamadre sigue las ramas de las arterias cerebrales cuando se introducen en la corteza cerebral. La capa intermedia, la aracnoides, es contigua pero no está unida a la duramadre y emite delicadas trabéculas que se fijan a la piamadre. Entre la aracnoides y la piamadre se halla el espacio subaracnoideo, que contiene líquido cefalorraquídeo. En este espacio también hay vasos sanguíneos más grandes (arterias cerebrales) que envían ramas hacia el tejido encefálico.

las trabéculas están tapizadas por una delgada capa de epitelio plano. La piamadre y la aracnoides están fusionadas alrededor de los orificios de salida para los nervios craneales y espinales en la duramadre.

Barrera hematoencefálica

La barrera hematoencefálica protege al SNC de las concentraciones fluctuantes de electrolitos, hormonas y metabolitos hísticos que circulan en los vasos sanguíneos.

La observación hace más de 100 años de que los colorantes vitales inyectados en el torrente sanguíneo pueden penetrar y teñir casi todos los órganos excepto el encéfalo ha servido para esbozar la primera descripción de la **barrera hematoencefálica**. En época más reciente, los avances en las técnicas de microscopia y biología molecular han permitido identificar la ubicación precisa de esta singular barrera y el papel de las células endoteliales en el transporte de sustancias indispensables hacia el tejido encefálico.

La barrera hematoencefálica aparece precozmente en el desarrollo embrionario por una interacción entre los astrocitos de la neuroglia y las células endoteliales capilares. La barrera es creada principalmente por las intrincadas **uniones estrechas** (*zonulae occludentes*) entre las **células endoteliales**, que forman capilares de tipo continuo. Estudios con el MET en los que se usaron trazadores opacos a los electrones han permitido comprobar que hay *zonulae occludentes* complejas entre las células endoteliales. Desde el punto de vista morfológico, estas uniones se parecen más a las *zonulae occludentes* de los epitelios no planos que a las que se hallan en otras células endoteliales. Además, los estudios con el MET demuestran una asociación estrecha de los astrocitos y sus prolongaciones de extremos dilatados (pies perivasculares) con la **lámina basal endotelial** (Fig. 12.32). Las *zonulae occludentes* eliminan brechas entre las células endoteliales e impiden la difusión simple de líquido y solutos hacia el tejido nervioso. Ciertos indicios hacen creer que la integridad de las *zonulae occludentes* de la barrera hematoencefálica depende del funcionamiento normal de los **astrocitos** asociados. **En varias encefalopatías la barrera hematoencefálica pierde eficacia. En el examen del tejido encefálico de estos trastornos con el MET se comprueba una desaparición de las zonulae occludentes, y como alteraciones en la morfología de los astrocitos. Otros datos experimentales indican que los astrocitos liberan factores solubles que aumentan las propiedades de barrera y el contenido proteico de las uniones estrechas.**

La barrera hematoencefálica restringe el paso de ciertas sustancias desde la sangre hacia los tejidos del SNC.

La presencia de sólo unas pocas vesículas pequeñas es una señal de que la pinocitosis a través de las células endoteliales encefálicas está muy restringida. Las sustancias con un peso molecular superior a los **500 daltons** en general no pueden atravesar la barrera hematoencefálica. Muchas moléculas que son necesarias para la integridad neuronal entran y salen de los capilares sanguíneos a través de las células endoteliales. En consecuencia el O_2 y el CO_2, y también ciertas moléculas liposolubles (p. ej., etanol y hormonas esteroides), penetran la célula endotelial con facilidad y se desplazan libremente entre la sangre y el líquido extracelular del SNC. Debido a la gran permeabilidad al K^+ de la membrana neuronal, las neuronas son particularmente sensibles a los cambios de la concentración del K^+ extracelular. Como se comentó

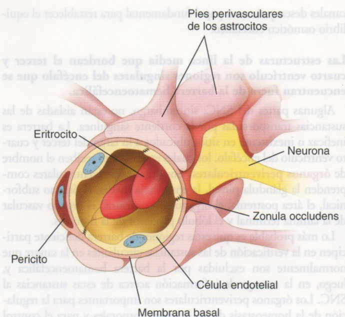


FIGURA 12.32 • **Dibujo esquemático de la barrera hematoencefálica.** Este dibujo muestra la barrera hematoencefálica, que consiste en las células endoteliales unidas por intrincados complejos de *zonulae occludentes*, la membrana basal del endotelio y los pies perivasculares de los astrocitos.

antes, los astrocitos tienen a su cargo la amortiguación de la concentración de K^+ en el líquido extracelular del SNC (p. 369). Con ellos colaboran las células endoteliales de la barrera hematoencefálica que limitan con eficacia el movimiento del K^+ hacia el líquido extracelular del SNC.

Las sustancias que atraviesan la pared capilar son transportadas en forma activa por endocitosis mediada por receptores específicos. Por ejemplo, la glucosa (de la cual depende la neurona casi con exclusividad para la obtención de energía), los aminoácidos, los nucleósidos y las vitaminas son transportados activamente por proteínas transportadoras transmembrana específicas. La permeabilidad de la barrera hematoencefálica a estas macromoléculas se debe al nivel de expresión de las proteínas transportadoras específicas en la superficie de la célula endotelial.

Varias otras proteínas que pertenecen a la membrana plasmática de las células endoteliales protegen el encéfalo porque metabolizan ciertas moléculas, como fármacos y proteínas extrañas, y les impiden atravesar la barrera. **Por ejemplo, la l-dopa (levodopa), el precursor de los neuromediadores dopamina y noradrenalina, atraviesa con facilidad la barrera hematoencefálica. Sin embargo, la dopamina formada por la descarboxilación de la l-dopa en las células endoteliales no puede atravesar la barrera y está restringida del SNC. En este caso la barrera hematoencefálica regula la concentración de l-dopa en el SNC. Desde el punto de vista clínico, esta restricción explica porqué para el tratamiento de la deficiencia de dopamina (p. ej., enfermedad de Parkinson) se administra l-dopa en lugar de dopamina.**

Estudios recientes indican que los pies perivasculares de los astrocitos también cumplen una función importante en el mantenimiento de la **homeostasis del agua** en el tejido encefálico. En los sitios en los que el agua atraviesa la barrera hematoencefálica, los pies perivasculares astrocíticos tienen canales acuosos (acuaporina AQP4). En estados patológicos, como el edema cerebral, estos

canales desempeñan un papel fundamental para restablecer el equilibrio osmótico encefálico.

Las estructuras de la línea media que bordean el tercer y cuarto ventrículo son regiones singulares del encéfalo que se encuentran fuera de la barrera hematoencefálica.

Algunas partes del SNC, sin embargo, no están aisladas de las sustancias transportadas por la corriente sanguínea. La barrera es ineficaz o inexistente en sitios ubicados a lo largo del tercer y cuarto ventrículo del encéfalo, los cuales en conjunto reciben el nombre de **órganos periventriculares**. Los órganos periventriculares comprenden la glándula pineal, la eminencia media, el órgano subfornical, el área postrema, el órgano subcomisural, el órgano vascular de la lámina terminal y el lóbulo posterior de la hipófisis.

Lo más probable es que estas regiones de barrera deficiente participen en la verificación de las sustancias circulantes en la sangre que normalmente son excluidas por la barrera hematoencefálica y, luego, en la entrega de información acerca de estas sustancias al SNC. Los órganos periventriculares son importantes para la regulación de la homeostasis de los líquidos corporales y para el control de la actividad neurosecretora del sistema nervioso. Algunos investigadores los califican como las "ventanas del encéfalo" dentro del sistema neurohumoral central.

RESPUESTA DE LAS NEURONAS A LA AGRESIÓN

La lesión neuronal induce una secuencia compleja de acontecimientos denominados **degeneración axónica** y **regeneración nerviosa**. Las neuronas, las células de Schwann, los oligodendrocitos, los macrófagos y la microglía participan en estas respuestas. A diferencia de lo que ocurre en el SNP, en el cual los axones lesionados se regeneran con rapidez, los axones interrumpidos en el SNC por lo general no pueden regenerarse. Es probable que esta diferencia llamativa se relacione con la incapacidad de los oligodendrocitos y las células de la microglía para fagocitar rápidamente los detritos mielínicos y la restricción de grandes cantidades de macrófagos migratorios por la barrera hematoencefálica. Dado que los detritos mielínicos contienen varios inhibidores de la regeneración axónica, su eliminación es indispensable para el progreso de la regeneración.

Degeneración

La porción de una fibra nerviosa distal al sitio de lesión se degenera por la interrupción del transporte axónico.

La degeneración de un axón en situación distal con respecto a un sitio de lesión se denomina **degeneración anterógrada (walleriana)** (Fig. 12.33, a y b). El primer signo de lesión, que ocurre de 8 a 24 horas después de que se daña el axón, es la tumefacción axónica seguida por la desintegración. Esto conduce a la degradación del citoesqueleto axónico. Los microtúbulos, los neurofilamentos y otros componentes del citoesqueleto se desarman, lo que resulta en la fragmentación del axón. Este proceso se conoce como **desintegración granular del citoesqueleto axónico**. En el SNP la pérdida del contacto con el axón causa la desdiferenciación de las células de Schwann y la degradación de la vaina de mielina que lo rodeaba. Las células de Schwann inhiben la expresión de proteínas específicas de mielina (véase la p. 365) y al mismo tiempo estimulan y secretan varios **factores de crecimiento neuróglicos (GGF)**, miembros de una familia de neurregulinas asociadas con axones y poderosos estimulantes de la proliferación. Bajo la acción de los GGF las **células de Schwann** sufren mitosis y se disponen en hilera a lo largo de sus láminas externas. Dado que las porciones de las prolongaciones axónicas distales con respecto al sitio de la lesión se han eliminado por fagocitosis, la disposición lineal de las láminas externas de las células de Schwann forma un tubo largo con una luz vacía (Fig. 12.33b). En el SNC la supervivencia de los oligodendrocitos depende de señales de los axones. A diferencia de lo que ocurre con las células de Schwann, si los oligodendrocitos pierden contacto con los axones responden con la iniciación del proceso de muerte celular programada apoptósica.

Las células más importantes para la eliminación de los detritos mielínicos en el sitio de una lesión nerviosa son los macrófagos derivados de monocitos.

En el SNP, incluso antes de la llegada de las células fagocíticas al sitio de la lesión nerviosa, las células de Schwann inician la eliminación de los detritos mielínicos. Estudios recientes confirman que los **macrófagos residentes** (que se encuentran normalmente en cantidades pequeñas en los nervios periféricos) se activan después de la lesión del nervio. Estas células migran hacia el sitio de la lesión, proliferan y luego fagocitan los detritos mielínicos.

La eliminación eficaz de los detritos mielínicos en el SNP se atribuye al reclutamiento masivo de **macrófagos derivados de monocitos** que migran desde los vasos sanguíneos e infiltran las inmediaciones de la lesión nerviosa (Fig. 12.34). Cuando un axón se lesiona, la barrera hematoneural (véase la p. 376) se interrumpe en toda la longitud del axón lesionado, lo cual permite la entrada de estas células en el sitio de la lesión. La presencia de gran cantidad de macrófagos derivados de monocitos acelera el proceso de eliminación de la mielina, que en los nervios periféricos suele completarse en dos semanas.

En el SNC la eliminación ineficaz de los detritos mielínicos debido al acceso limitado de los macrófagos derivados de monocitos, la actividad fagocítica ineficaz de la microglía y la formación cicatrizal de origen astrocítico restringen mucho la regeneración nerviosa.

Una diferencia fundamental en la **respuesta del SNC a la lesión axónica** se relaciona con el hecho de que la barrera hematoencefálica (véase la p. 385) se interrumpe sólo en el sitio de la lesión y no en toda la longitud del axón lesionado (véase la Fig. 12.34). Esto limita la infiltración del SNC por los macrófagos derivados de monocitos y reduce en forma drástica el proceso de eliminación de la mielina, que puede tardar meses o incluso años. Aunque la cantidad de células micróglicas aumenta en los sitios de lesión del SNC, estos **microgliocitos reactivos** no poseen las capacidades fagocíticas completamente desarrolladas de los macrófagos migrantes. La **eliminación ineficaz de los detritos mielínicos** es un factor importante en el fracaso de la regeneración nerviosa en el SNC. Otro factor que afecta la regeneración nerviosa es la formación de una **cicatriz neuróglica (de origen astrocítico)** que llena el espacio vacío dejado por los axones degenerados. En el Recuadro 12.3 se comenta la formación de cicatrices en el SNC.

En el segmento proximal del nervio lesionado ocurre degeneración traumática.

En el segmento proximal del axón también ocurre algo de degeneración retrógrada, la cual recibe el nombre de **degeneración traumática**. Este proceso parece que es histológicamente similar a

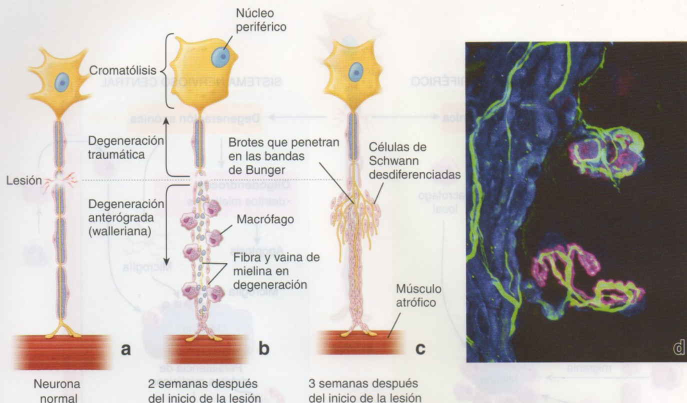


FIGURA 12.33 • **Respuesta de una fibra nerviosa a la lesión. a.** Fibra nerviosa normal en el momento de iniciarse la lesión, con su pericarion y la célula efectora (músculo estriado esquelético). Obsérvense la posición del núcleo de la neurona y la cantidad y la distribución de los corpúsculos de Nissl. **b.** Cuando se lesiona la fibra, el núcleo neuronal se desplaza hacia la periferia y la cantidad de corpúsculos de Nissl disminuye mucho. La porción de la fibra distal con respecto a la lesión se degenera junto con su vaina de mielina. Las células de Schwann se desdiferencian y proliferan; los detritos mielínicos son fagocitados por macrófagos. **c.** Las células de Schwann que han proliferado forman cordones celulares de Bunger que son penetrados por el brote axónico en crecimiento. El axón crece con una velocidad de 0,5 a 3 mm/día. Obsérvese que la fibra muscular sufre una atrofia pronunciada. **d.** Imagen de inmunofluorescencia confocal de músculo esquelético murino reinervado. Los axones motores regenerados se han teñido de color *verde* debido a sus neurofilamentos y han restablecido conexiones con dos uniones neuromusculares que aparecen teñidas de color *rosa*, lo cual es un reflejo de la tinción específica de los receptores colinérgicos postsinápticos; las células de Schwann se han teñido de color *azul* con S100, que corresponde a una proteína fijadora de calcio específica de lemocito. Los axones en proceso de regeneración se extendieron a lo largo de las células de Schwann, lo que los condujo hasta los sitios sinápticos originales en las fibras musculares. 640 × (gentileza del Dr. Young-Jin Son).

la degeneración anterógrada (walleriana). La magnitud de la degeneración traumática depende de la gravedad de la lesión y por lo general se extiende a lo largo de uno o pocos segmentos internodales. A veces la degeneración traumática se extiende proximalmente por más que unos pocos nódulos de Ranvier y puede alcanzar el soma neuronal y causar la muerte de la neurona. Cuando se secciona una fibra motora, el músculo inervado por ella sufre atrofia (Fig. 12.33c).

La transmisión retrógrada de señales hacia el soma neuronal de un nervio lesionado produce un cambio en la expresión génica que inicia la reorganización del citoplasma perinuclear.

La lesión axónica también inicia la transmisión retrógrada de señales hacia el soma neuronal, lo cual conduce a la estimulación de un gen llamado **c-jun**. El factor de transcripción C-jun participa tanto en las etapas iniciales como en las etapas avanzadas de la regeneración nerviosa. La reorganización de los orgánulos y el citoplasma perinuclear comienza a los pocos días. El soma de una neurona cuyo axón ha sido lesionado sufre tumefacción y su núcleo se desplaza hacia la periferia. Al principio los corpúsculos de Nissl desaparecen del centro del cuerpo neuronal y se desplazan hacia la periferia en un proceso denominado **cromatólisis**. La cromatólisis aparece 1 a 2 días después de producida la lesión y alcanza su expresión máxima alrededor de las 2 semanas (Fig. 12.33b). Los cambios en el soma neuronal son proporcionales a la cantidad de axoplasma destruido por la lesión; una pérdida importante de axoplasma puede causar la muerte de la neurona.

Antes del desarrollo de las técnicas modernas de rastreo de colorantes y radioisótopos, la degeneración walleriana y la cromatólisis se utilizaban como instrumentos de investigación. Estos instrumentos permitían a los investigadores identificar las vías y los destinos de los axones y la ubicación de los somas neuronales en nervios lesionados experimentalmente.

Regeneración

En el SNP las células de Schwann sufren mitosis y forman bandas celulares que atraviesan la cicatriz neoformada y dirigen el crecimiento de las prolongaciones nerviosas nuevas.

Como se mencionó antes, la división mitótica de las células de Schwann desdiferenciadas es el primer paso en la regeneración de un nervio periférico seccionado o aplastado. Al principio estas célu-

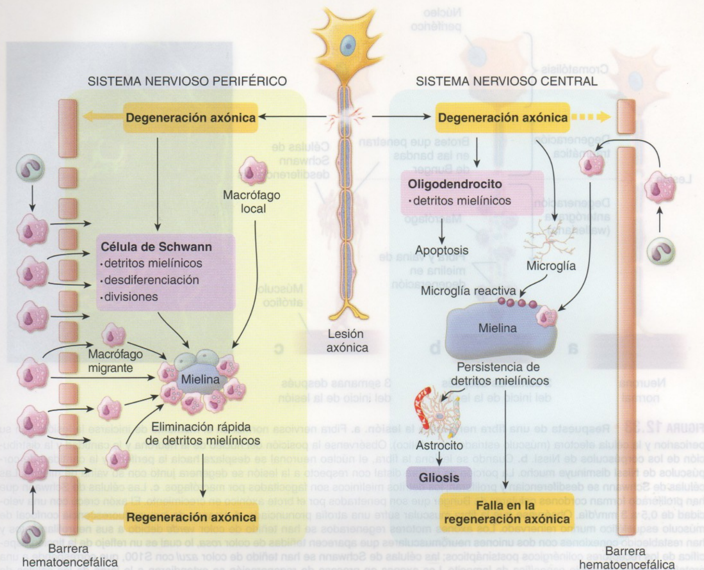


FIGURA 12.34 • Diagrama esquemático de la respuesta a la lesión neuronal en el sistema nervioso periférico y el sistema nervioso central. Las lesiones de las prolongaciones nerviosas (axones y dendritas) tanto en el SNP como en el SNC inducen degeneración axónica y regeneración nerviosa. En estos procesos participan no sólo las neuronas sino también células de sostén como las células de Schwann y los oligodendrocitos, y también células fagocíticas como los macrófagos y los microgliocitos. Las lesiones de los axones en el SNP conducen a su degeneración, la cual se acompaña de mitosis y desdiferenciación de las células de Schwann e interrupción de la barrera hematoneural en toda la longitud del axón afectado. Esto permite la infiltración masiva por macrófagos derivados de monocitos, los cuales se encargan del proceso de eliminación de la mielina. La eliminación rápida de los detritos mielínicos permite la regeneración axónica y la restauración subsiguiente de la barrera hematoneural. En el SNC la interrupción limitada de la barrera hematoencefálica restringe la infiltración por macrófagos derivados de monocitos y reduce en forma drástica la velocidad del proceso de eliminación de la mielina. Además, la apoptosis de los oligodendrocitos, la actividad fagocítica ineficaz de la microglia y la formación cicatrizal de origen astrocítico conducen al fracaso de la regeneración en el SNC.

las se organizan en una serie de cilindros llamados **tubos endoneurales**. La eliminación de los detritos mielínicos y axónicos del interior de los tubos determina finalmente su colapso. Las células de Schwann en proceso de proliferación se organizan en bandas celulares que parecen columnas longitudinales y reciben el nombre de **bandas de Bungner**. Las bandas celulares guían el crecimiento de las prolongaciones nerviosas nuevas (**neuritas** o **brotes**) de los nervios en regeneración. Una vez que se han establecido las bandas, una gran cantidad de brotes comienza a proliferar desde el muñón proximal (véase la Fig. 12.33c). Un **cono de crecimiento** se desarrolla en la porción distal de cada brote que consiste en filopodios con abundancia de filamentos de actina. Los extremos de los filopodios establecen una dirección para el avance del cono de crecimiento e interaccionan preferentemente con proteínas de la matriz extracelular como la fibronectina y la laminina que hay en la lámina externa de la célula de Schwann. En consecuencia, si un brote se asocia con una banda de Bungner entonces se regenera entre las capas de lámina externa de la célula de Schwann. Este brote crecerá a lo largo de la banda con una velocidad de alrededor de 3 mm por día. Aunque muchos brotes nuevos no establecen contacto con bandas celulares y se degeneran, su gran cantidad aumenta las probabilidades de restablecer las conexiones sensitivas y motoras.

• RECUADRO 12.3 Correlación clínica: gliosis reactiva: formación de cicatrices en el SNC

Cuando se lesiona una región del SNC, los astrocitos cercanos al sitio de la lesión se activan, se dividen y sufren una hipertrofia notable con un aumento visible de la cantidad de prolongaciones citoplasmáticas. Con el tiempo, las prolongaciones acumulan gran cantidad de **filamentos intermedios de GFAP**. Finalmente se forma tejido cicatrizal. Este proceso se conoce como **gliosis reactiva**, mientras que la cicatriz permanente resultante con mucha frecuencia recibe el nombre de **placa**. La gliosis reactiva varía ampliamente en cuanto a duración, grado de hiperplasia y curso temporal de expresión de GFAP en la inmunotinción. Se han propuesto varios mecanismos biológicos para la inducción y el mantenimiento de la gliosis reactiva. El tipo de célula neuróglica que responde durante la gliosis reactiva depende de la estructura encefálica dañada. Además, casi de inmediato después de cualquier tipo de lesión del SNC se activa la población de células de la microglía. Estos microgliocitos reactivos migran hacia el sitio de la lesión y muestran una actividad fagocítica notable. Sin embargo, su actividad fagocítica y su capacidad de eliminar detritos mielínicos es mucho menor que la de los macrófagos derivados de monocitos. La gliosis es una característica prominente de muchas patologías del SNC, como la apoplejía, la lesión neurotóxica, las enfermedades genéticas, la desmielinización inflamatoria y los trastornos neurodegenerativos como la esclerosis múltiple. Una gran parte de la investigación sobre regeneración del SNC se centra en la prevención o la inhibición de la formación de cicatrices neuróglicas.

Después de atravesar el sitio de lesión, los brotes se introducen en las bandas celulares sobrevivientes en el muñón distal. Estas bandas guían entonces a las neuritas hacia su destino, al mismo tiempo que proveen un microambiente adecuado para el crecimiento continuo (Fig. 12.33d). La regeneración axónica conduce a la rediferenciación de las células de Schwann, la cual ocurre en una dirección que va de proximal a distal. Las células de Schwann rediferenciadas estimulan genes de proteínas específicas de mielina y reprimen a *c-jun*.

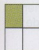
Si se restablece el contacto físico entre una neurona motora y su músculo, la función suele recuperarse.

Las técnicas de microcirugía que restablecen con rapidez una contigüidad estrecha entre los extremos de corte de nervios y vasos sanguíneos han convertido la reimplantación de miembros y dedos, con el consiguiente restablecimiento de la función, en un procedimiento de uso relativamente frecuente. **Si no restablecen contacto con las células de Schwann adecuadas, los brotes axónicos crecen en forma desordenada y su consecuencia es una masa enmarañada de prolongaciones axónicas que recibe el nombre de neuroma traumático o neuroma de amputación. Desde el punto de vista clínico, el neuroma traumático suele aparecer como un nódulo de movimiento libre en el sitio de lesión de un nervio y se caracteriza por dolor, en particular a la palpación. El neuroma traumático de un nervio motor lesionado impide la reinervación del músculo afectado.**

• LÁMINA 27 Ganglios simpáticos y espinales

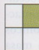
Los ganglios son cúmulos de somas neuronales ubicados fuera del sistema nervioso central (SNC); fibras nerviosas llegan a los ganglios y también salen de ellos. Los ganglios sensitivos están fuera pero cerca del SNC y contienen los somas neuronales de los nervios sensitivos que transmiten impulsos hacia el SNC. Los ganglios autónomos son los ganglios motores periféricos del *sistema nervioso autónomo* (SNA) y contienen los somas de las neuronas postsinápticas que conducen los impulsos nerviosos al músculo liso, al músculo cardíaco y las glándulas. Las sinapsis entre las neuronas presinápticas (todas las cuales tienen sus somas en el SNC) y las neuronas postsinápticas ocurren en los ganglios autónomos. Los *ganglios simpáticos* son una subclase importante de ganglios autónomos; las otras subclases son los *ganglios parasimpáticos* y los *ganglios entéricos*.

Los **ganglios simpáticos** están situados en la cadena simpática **(ganglios paravertebrales)** y en la superficie anterior de la aorta (**ganglios prevertebrales**). Envían largos axones postsinápticos a las vísceras. Los **ganglios parasimpáticos (ganglios terminales)** están ubicados dentro de los órganos inervados por sus neuronas postsinápticas o muy cerca de ellos. Los **ganglios entéricos** están en el *plexo submucoso* y el *plexo mientérico* de la pared del tubo digestivo. Reciben eferencias presinápticas parasimpáticas además de eferencias intrínsecas de otros ganglios entéricos e inervan el músculo liso de la pared intestinal.



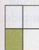
Ganglio simpático, ser humano, impregnación argéntica y H-E, 160 ×.

Aquí se ilustra un ganglio simpático sometido a una impregnación argéntica con una coloración de contraste (H-E). La ventaja de esta preparación es que pueden verse varios haces bien definidos de fibras nerviosas *(NF)* y una abundancia de estructuras circulares grandes, los cuerpos o somas *(CB)* de las neuronas postsinápticas. También se ven fibras nerviosas más desordenadas. Además, el examen minucioso de los somas neuronales permite comprobar que algunos emiten varias prolongaciones. En consecuencia, éstas son neuronas multipolares (una que está dentro del *rectángulo* aparece con más aumento en la foto contigua). El tejido conjuntivo no suele ser conspicuo en una impregnación argéntica, aunque puede identificarse en virtud de su ubicación alrededor de los vasos sanguíneos *(BV)*, en particular en la parte superior de esta microfotografía.



Ganglio simpático, ser humano, impregnación argéntica y H-E, 500 ×.

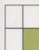
Los somas neuronales en los ganglios simpáticos son típicamente grandes y el que está rotulado aquí tiene varias prolongaciones *(P)*. Además, el cuerpo neuronal contiene un núcleo esferoidal grande y pálido *(N)* que a su vez posee un nucléolo esférico muy bien teñido *(Nl)*. Estas características, a saber, un núcleo voluminoso que se tiñe pálidamente (por su cromatina muy extendida) y un nucléolo grande, son indicativas de una célula dedicada a la síntesis proteica. En el soma también hay acumulaciones de lipofuscina *(L)*, un pigmento amarillo oscurecido por la plata. Dado el gran tamaño del soma neuronal, el núcleo no siempre queda incluido en el plano de corte, en cuyo caso el cuerpo de la neurona aparece como una masa citoplasmática redondeada.



Ganglio espinal, gato, H-E, 160 ×.

Los ganglios espinales difieren de los ganglios autónomos en varios aspectos. Mientras que los últimos poseen neuronas multipolares y tienen conexiones sinápticas, los ganglios espinales contienen neuronas sensitivas seudounipolares y no establecen conexiones sinápticas intraganglionares.

En esta microfotografía aparece parte de un ganglio espinal teñido con H-E. La muestra incluye la superficie ganglionar, que está cubierta por tejido conjuntivo *(CT)*. El ganglio espinal contiene somas neuronales grandes *(CB)* que típicamente se disponen en agrupaciones muy juntas. Además, entre los grupos y a su alrededor hay haces de fibras nerviosas *(NF)*. La mayor parte de las fibras nerviosas señaladas se han cortado en sentido longitudinal.



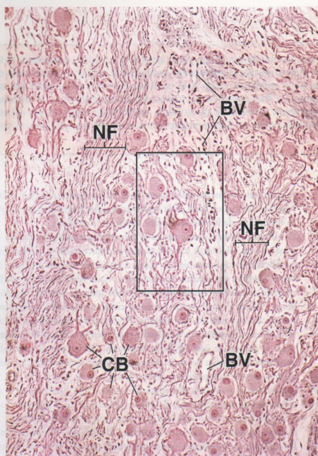
Ganglio espinal, gato, H-E, 350 ×.

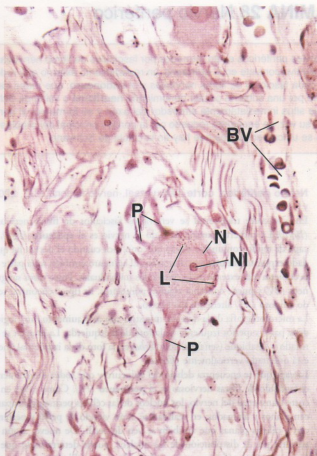
Un aumento mayor del mismo ganglio permite distinguir las relaciones características de los constituyentes de la fibra nerviosa, a saber, un axón ubicado centralmente *(A)* y rodeado por un espacio mielínico (que no está señalado), el cual a su vez está limitado en su borde externo por la delgada lámina citoplasmática del neurilema *(puntas de flecha)*.

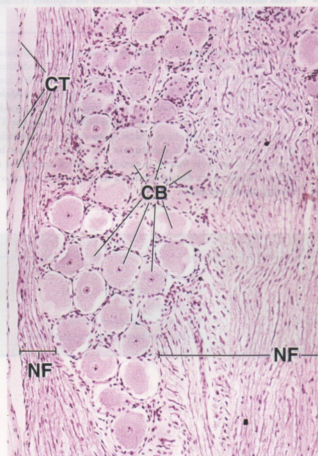
Los somas de las neuronas sensitivas tienen núcleos grandes, esféricos y pálidos *(N)*, provistos de nucléolos que se tiñen intensamente *(Nl)*. En este corte teñido con H-E también se ven los núcleos de las células satélite *(Sat C)* que rodean por completo el soma neuronal y son continuas con las células de Schwann que recubren el axón. Obsérvese cuánto menor es el tamaño de estas células con respecto al de las neuronas. Los cúmulos celulares con aspecto epitelial *(asteriscos)* dentro del ganglio corresponden a vistas frontales de células satélite donde el corte tangencial las incluyó pero apenas rozó el soma neuronal contiguo.

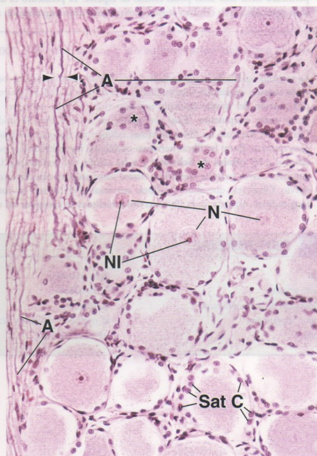
REFERENCIAS

A, axón
BV, vasos sanguíneos
CB, soma neuronal
CT, tejido conjuntivo
L, lipofuscina
N, núcleo neuronal
NF, fibras nerviosas
Nl, nucléolo
P, prolongaciones neuronales
Sat C, células satélite
puntas de flecha, neurilema
asteriscos, cúmulos de células satélite


BV
NF
NF
CB
BV

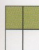

BV
P
N
Nl
L
P


CT
CB
NF
NF


A
*
*
N
Nl
A
Sat C

• LÁMINA 28 Nervio periférico

Los nervios periféricos están formados por fascículos de fibras nerviosas que se mantienen juntas por la acción de un tejido conjuntivo. El tejido conjuntivo consiste en el **epineuro**, un revestimiento externo que rodea todo el nervio; el **perineuro**, una cubierta celular especializada que rodea cada fascículo de fibras nerviosas y el **endoneuro**, que rodea cada axón individual. Cada fibra nerviosa consiste en un axón que está rodeado por una cubierta celular denominada **neurilema** o vaina de Schwann. La fibra puede estar mielinizada o ser amielínica. La mielina, si está, se sitúa inmediatamente alrededor del axón y se forma por el enrollamiento concéntrico de la célula de Schwann sobre el eje axónico. Éste, a su vez, se encuentra rodeado por la porción principal del citoplasma de la célula de Schwann que forma el neurilema. Los axones amielínicos se ubican en surcos que hay en la célula de Schwann.



Nervio periférico, corte transversal, nervio femoral, H-E, 200 × y 640 ×.

En este corte transversal se ven varios fascículos de fibras nerviosas *(BNF)*. La cubierta externa de todo el nervio es el **epineuro** *(Epn)*, la capa de tejido conjuntivo denso que uno toca cuando el nervio ha quedado expuesto durante una disección. El epineuro también sería parte de la cubierta más externa de los fascículos individuales. Posee vasos sanguíneos *(BV)* y puede contener algunos adipocitos. Es típico encontrar tejido adiposo *(AT)* alrededor del nervio.

La microfotografía de la derecha muestra, con más aumento, una región de la parte superior izquierda de la foto de la izquierda. La imagen se ha rotado y el tabique (señalado con *flechas* en la foto de la izquierda) ahora está orientado verticalmente *(flechas)*.

La capa que se encuentra debajo del epineuro y que rodea directamente el fascículo de fibras nerviosas es el **perineuro** *(Pn)*. Como se ve en el corte transversal del nervio, los núcleos de las células perineurales aparecen planos y alargados; en realidad se están viendo de perfil y pertenecen a células planas que también se ven de perfil. De nuevo, según se advierte por la distribución de los núcleos, puede determinarse que el perineuro tiene sólo unas pocas células de espesor. El perineuro es una capa especializada de células y material extracelular cuya organización no es visible en los cortes teñidos con H-E. El perineuro *(Pn)* y el epineuro *(Epn)* se distinguen bien en la región triangular formada por el perineuro divergente de los dos fascículos nerviosos contiguos.

Las fibras nerviosas incluidas en la microfotografía de la derecha en su mayoría son mielínicas y como el nervio está cortado transversalmente, las fibras nerviosas también lo están. Cuando se ven en un corte transversal adoptan un aspecto característico. Cada fibra nerviosa exhibe un axón de ubicación central *(A)*; éste se halla rodeado por un espacio mielínico *(M)* en el cual puede retenerse cierto precipitado de disposición radial, como ocurre en esta muestra. Por fuera del espacio mielínico hay un reborde citoplasmático delgado que corresponde al **neurilema**. A veces el núcleo de una célula de Schwann *(SS)* parece posado sobre el neurilema. Como se ve en la imagen, el borde superior de la semiluna nuclear parece que ocupa el mismo plano que el neurilema *(N)*. Estas características permiten identificar el núcleo como perteneciente a una célula de Schwann (lemocito). Otros núcleos no están relacionados con el neurilema, sino que más bien aparecen entre las fibras nerviosas. Estos núcleos pertenecen a los poco frecuentes fibroblastos *(F)* del endoneuro. Este último es el delicado tejido conjuntivo que hay entre las fibras nerviosas individuales; es muy escaso y contiene los capilares *(C)* del fascículo nervioso.

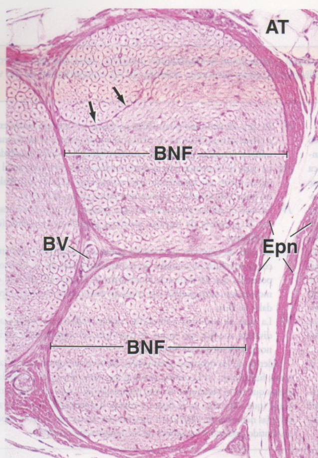


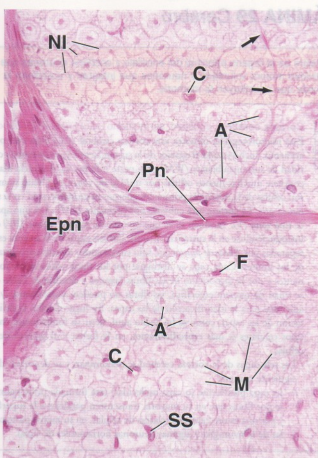
Nervio periférico, corte longitudinal, nervio femoral, H-E, 200 × y 640 ×.

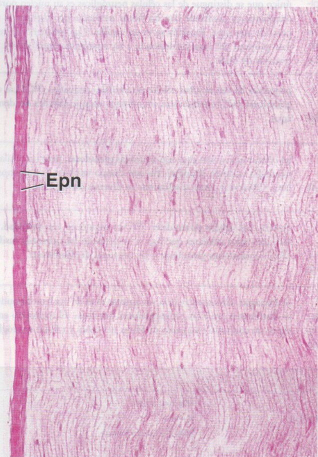
La microfotografía de la izquierda muestra el borde de un fascículo nervioso cortado en sentido longitudinal; en la foto de la derecha aparece una porción del mismo fascículo nervioso vista con más aumento. El límite entre el epineuro *(Epn)* y el perineuro no está bien definido. Dentro del fascículo las fibras nerviosas exhiben un trayecto ondulado característico. Entre las fibras nerviosas onduladas hay núcleos que pertenecen a las **células de Schwann** y a las células del endoneuro. Un aumento mayor permite identificar ciertos componentes específicos del nervio. Obsérvese que ahora las fibras nerviosas *(NF)* se ven en corte longitudinal. Además, cada fibra nerviosa mielínica se compone de un axón ubicado centralmente *(A)* rodeado por un espacio de mielina *(M)* que, a su vez, está limitado en su borde externo por una banda citoplasmática delgada perteneciente a la célula neurilémica *(Nl)*. Otra característica diagnóstica de las fibras nerviosas mielínicas, el **nódulo de Ranvier** *(NR)*, también es visible en el corte longitudinal. Es aquí donde se encuentran los extremos de dos células de Schwann contiguas. Desde el punto de vista histológico, el nódulo aparece como una constricción del neurilema y, a veces, la constricción está marcada por una banda transversal, como en la foto de la derecha. Es difícil determinar si los núcleos *(N)* que se ven aquí pertenecen a las células de Schwann o a los fibroblastos del endoneuro.

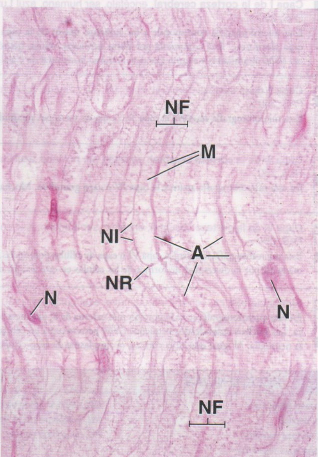
REFERENCIAS

A, axón
AT, tejido adiposo
BNF, fascículo de fibras nerviosas
BV, vasos sanguíneos
C, capilar
Epn, epineuro
F, fibroblasto
M, mielina
N, núcleo de célula de Schwann
NF, fibra nerviosa
Nl, neurilema
NR, nódulo de Ranvier
Pn, perineuro
SS, núcleo de célula de Schwann
flechas, tabique formado por el perineuro


AT
BNF
BV
Epn
BNF


NI
C
A
Pn
Epn
F
A
C
M
SS


Epn


NF
M
NI
A
NR
N
N
NF

• LÁMINA 29 Cerebro

El cerebro es el órgano principal del encéfalo y contiene neuronas que reciben y almacenan la información sensitiva, neuronas que controlan la actividad motora voluntaria y neuronas que integran y coordinan la actividad de otras neuronas, además de los componentes de las vías nerviosas que constituyen la memoria.



Corteza cerebral, encéfalo, ser humano, azul Luxol-PAS, 65 ×.
Esta microfotografía muestra una corteza cerebral *(CC)* vista con poco aumento. Incluye todo el espesor de la sustancia gris y una pequeña cantidad de sustancia blanca *(WM)* en la parte inferior. La sustancia blanca contiene muchas menos células por unidad de volumen y éstas siempre son células de la neuroglia porque los cuerpos neuronales están en la sustancia gris. La corteza está cubierta por piamadre *(PM)* en la que aparece una vena *(V)*. También se ve que un vaso de calibre menor *(BV)* está introduciéndose en la sustancia cortical. Las seis capas de la corteza están separadas por *líneas de puntos* que sólo sirven como marcas aproximadas de los límites. Cada capa se distingue por los tipos celulares predominantes y por la disposición de las fibras (axones y dendritas). Salvo que se tiñan de manera específica, las fibras no pueden usarse como ayuda adicional para la identificación de las capas. En lugar de ello, la delimitación de las capas, como se ha hecho aquí, tiene su fundamento en los tipos celulares y, más específicamente, en la forma y el aspecto de las células.

Las seis capas de la corteza cerebral se denominan y se describen de la siguiente manera:

I: La capa plexiforme (o capa molecular) está formada principalmente por fibras que en su mayoría transcurren paralelas a la superficie y por una escasa cantidad relativa de células, en su mayor parte células de la neuroglia y algunas neuronas horizontales de Cajal.

II: La capa de neuronas piramidales pequeñas (o capa granulosa externa) consiste principalmente en células nerviosas pequeñas de forma piramidal y neuronas granulosas, también llamadas células estrelladas.

III: La capa de neuronas piramidales medianas (o capa piramidal externa) no tiene una separación clara con la capa II, pero sus células son un poco más grandes y poseen una forma piramidal típica.

IV: La capa de células granulosas (o capa granulosa interna) se caracteriza por la presencia de muchas neuronas granulosas pequeñas (células estrelladas).

V: La capa de neuronas piramidales grandes (o capa piramidal interna) contiene células piramidales que en muchas partes del cerebro son más pequeñas que las neuronas piramidales de la capa III, pero en el área motora son muy grandes y se conocen como neuronas gigantopiramidales de Betz.

VI: La capa de neuronas polimorfas contiene células de configuraciones diversas, muchas con forma de huso que, en consecuencia, reciben el nombre de neuronas fusiformes.

Además de las neuronas piramidales, las neuronas granulosas y las neuronas fusiformes, en la corteza cerebral hay otros dos tipos de células nerviosas que no se reconocen en este preparado: las neuronas horizontales de Cajal (que sólo están en la capa I y envían sus prolongaciones lateralmente) y las neuronas de Martinotti (que envían sus axones hacia la superficie, en sentido opuesto a los axones de las neuronas piramidales).



Capa I de la corteza cerebral, encéfalo, ser humano, azul Luxol-PAS, 350 ×.
Esta microfotografía corresponde a un aumento mayor de la capa I o capa plexiforme. Está compuesta por fibras nerviosas, células neuróglicas *(NN)* abundantes y alguna que otra neurona horizontal de Cajal. Lo único que se distingue de las células neuróglicas es su núcleo porque su citoplasma se confunde con las fibras nerviosas que forman la mayor parte de esta capa. También se ve un capilar *(Cap)* pequeño. El reborde rojo púrpura del vaso corresponde a su membrana basal teñida por la reacción de PAS.



Capa II de la corteza cerebral, encéfalo, ser humano, azul Luxol-PAS, 350 ×.
Esta microfotografía muestra la capa II o capa de neuronas piramidales pequeñas. Se ven muchas células piramidales pequeñas *(PC)*. Las células granulosas *(GC)* también son abundantes aunque difíciles de identificar aquí.



Capa IV de la corteza cerebral, encéfalo, ser humano, azul Luxol-PAS, 350 ×.
En esta microfotografía aparece la capa IV o capa granulosa. Muchas de las células que se ven aquí son neuronas granulosas, pero las células de la neuroglia también abundan. En este campo también hay algunos capilares. Obsérvese cómo transcurren en diversas direcciones.



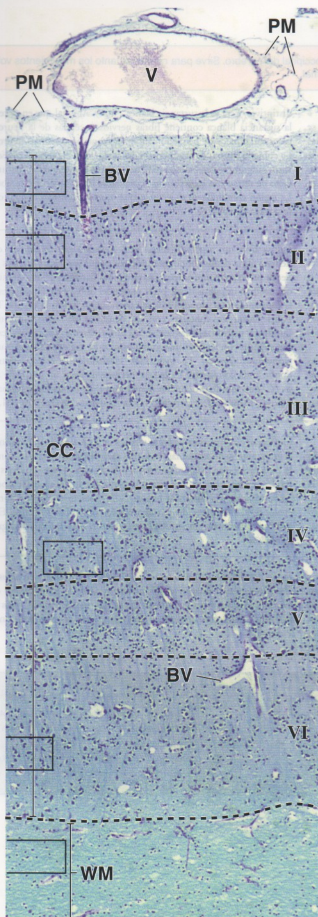
Capa VI de la corteza cerebral, encéfalo, ser humano, azul Luxol-PAS, 350 ×.
Esta microfotografía muestra la capa VI o capa de células polimorfas, llamada así por la diversidad de formas de las células en este estrato de la corteza. Las células piramidales *(PC)* se reconocen con facilidad. Entre los otros tipos celulares que hay se encuentran las neuronas fusiformes *(FC)*, las neuronas granulosas y las neuronas de Martinotti.

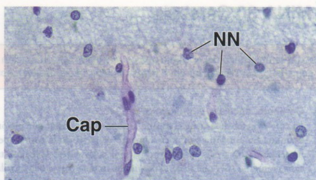


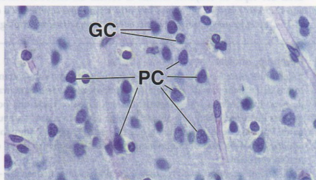
Sustancia blanca, cerebro, ser humano, azul Luxol-PAS, 350 ×.
En esta microfotografía se ve la porción más externa de la sustancia blanca. Los núcleos redondeados pequeños *(NN)* pertenecen a las células de la neuroglia. Al igual que en la corteza, el citoplasma de estas células no se distingue. En consecuencia, su aspecto es el de núcleos desnudos que se distribuyen entre las prolongaciones nerviosas. El neurópilo en esencia es un conjunto compacto de fibras nerviosas y células neuróglicas.

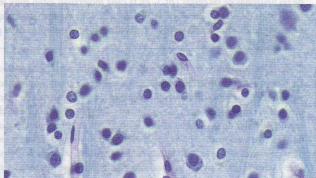
REFERENCIAS

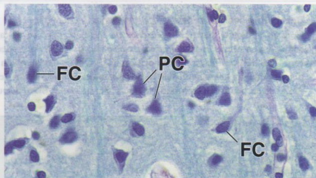
BV, vaso sanguíneo
Cap, capilar
CC, corteza cerebral
FC, neurona fusiforme
GC, neurona granulosa
NN, núcleo de célula neuróglica
PC, neurona piramidal
PM, piamadre
V, vena
WM, sustancia blanca

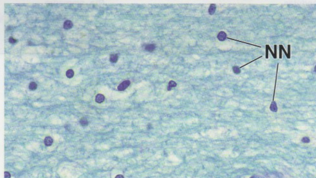

PM
PM
V
BV
I
II
III
CC
IV
V
BV
VI
WM


NN
Cap


GC
PC

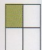



FC
PC
FC


NN

• LÁMINA 30 Cerebelo

El cerebelo es un órgano del encéfalo que está ubicado bajo la porción occipital del cerebro. Sirve para coordinar tanto los movimientos voluntarios como la función muscular en el mantenimiento de la posición normal.



Cerebelo, encéfalo, ser humano, H-E, 40 ×.
La corteza cerebelosa tiene el mismo aspecto sin importar qué región se examine. En esta vista con poco aumento del cerebelo la eosina apenas ha teñido la capa más externa o capa molecular *(Mol)*. Debajo está la capa granulosa *(Gr)* que se ha teñido intensamente con la hematoxilina. Estas dos capas en conjunto forman la corteza del cerebelo. Profunda con respecto a la capa granulosa hay otra región que se tiñe poco con H-E y, excepto por la ubicación, no exhibe características histológicas distintivas. Ésta es la sustancia blanca *(WM)*. Al igual que en el cerebro, la sustancia blanca contiene fibras nerviosas, células de la neuroglia y vasos sanguíneos de pequeño calibre, pero no posee somas neuronales. La cubierta fibrosa de la superficie del cerebelo es la piamadre *(Pia)*. Los vasos sanguíneos cerebelosos *(BV)* transcurren por esta cubierta (un artefacto de retracción ha separado la piamadre de la superficie cerebelosa). La región contenida en el *rectángulo* se muestra con más aumento en la foto de la derecha.



Cerebelo, encéfalo, ser humano, H-E, 400 ×.
En el límite entre las capas molecular y granulosa están los muy grandes somas de las neuronas de Purkinje *(Pkj)* que tienen forma de matraz o de pera. Estas células son características del cerebelo. Cada una posee muchas dendritas *(D)* que se arborizan en la capa molecular. La neurona de Purkinje tiene un solo axón que no suele ser obvio en los cortes teñidos con H-E. Esta fibra nerviosa representa el comienzo de las eferencias cerebelosas.
En la microfotografía se ven relativamente pocos somas neuronales –los de las neuronas de las cestas *(BC)*– en la capa molecular; están muy separados unos de otros y en el mejor de los casos sólo exhiben una pequeña cantidad de citoplasma alrededor del núcleo. En cambio, la capa granulosa tiene un aspecto general azul moteado por la tinción con la hematoxilina de los abundantes núcleos pequeños. Estos núcleos pertenecen principalmente a neuronas pequeñas llamadas células granulosas, que reciben impulsos desde otras partes del SNC y envían axones hacia la capa molecular, donde éstos se ramifican en la forma de una T para poder entrar en contacto con las dendritas de varias neuronas de Purkinje y neuronas de las cestas. Las fibras aferentes (musgosas) establecen sinapsis con las neuronas granulosas en las regiones pálidas llamadas glomérulos *(flechas)*. La inspección cuidadosa de la capa granulosa donde linda con la capa molecular permite detectar un grupo de núcleos *(G)* que son de un tamaño mayor que el de los de las neuronas granulosas. Estos núcleos pertenecen a las neuronas de Golgi tipo II.



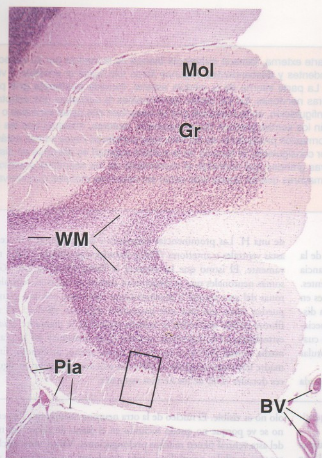
Cerebelo, encéfalo, ser humano, impregnación argéntica, 40 ×.
La muestra de esta microfotografía se ha sometido a una impregnación argéntica. Estos procedimientos no siempre tiñen la muestra de manera uniforme, como lo hace la técnica de H-E. Obsérvese que la parte de la capa molecular de la derecha es mucho más oscura que la de la izquierda. Se ha seleccionado una región *(rectángulo de arriba, a la izquierda)* para su examen con más aumento en la microfotografía de la derecha. Pero incluso con el aumento relativamente bajo que se muestra aquí, la impregnación argéntica permite reconocer las neuronas de Purkinje por el gran tamaño de sus somas, su forma característica y su ubicación entre la capa molecular *(Mol)* más externa y la capa granulosa *(Gr)* más interna. La ventaja principal de esta impregnación argéntica es que permite comprobar que la sustancia blanca *(WM)* está formada por fibras, las cuales se han ennegrecido por el precipitado de plata metálica. En este preparado también son visibles la piamadre *(Pia)* y los vasos sanguíneos cerebelosos.

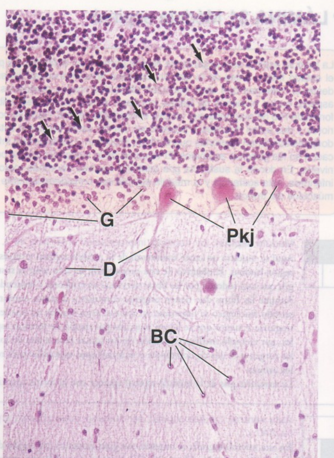


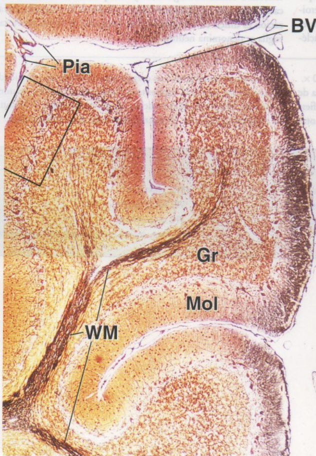
Cerebelo, encéfalo, ser humano, impregnación argéntica, 400 ×.
Con un aumento mayor las neuronas de Purkinje *(Pkj)* se destacan como el tipo celular más distintivo y conspicuo del cerebelo y pueden verse muchas ramificaciones dendríticas *(D)*. Obsérvense también las fibras teñidas de negro dentro de la capa granulosa *(Gr)*, alrededor de los somas de las neuronas de Purkinje y en la capa molecular *(Mol)* dispuestas en dirección horizontal (o sea paralelas a la superficie cerebelosa). La *flecha* señala una imagen en T característica de la ramificación de los axones de las neuronas granulosas. En su trayecto horizontal, estas ramas axónicas establecen contactos sinápticos con muchas neuronas de Purkinje.

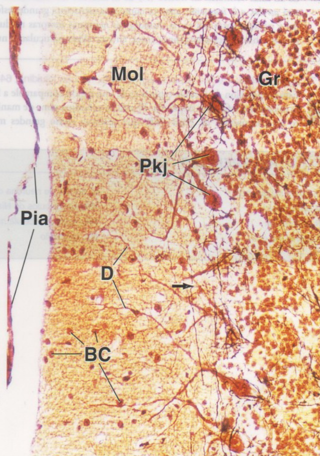
REFERENCIAS

BC, neuronas de las cestas
BV, vasos sanguíneos
D, dendritas
F, fibras
G, neuronas de Golgi tipo II
Gr, capa granulosa
Mol, capa molecular
Pia, piamadre
Pkj, neuronas de Purkinje
WM, sustancia blanca
flechas, foto superior derecha, glomérulos; foto inferior derecha, ramificación en T de un axón en la capa molecular
rectángulo, regiones vistas con más aumento en las microfotografías de la derecha


Mol
Gr
WM
Pia
BV


G
Pkj
D
BC


BV
Pia
Gr
Mol
WM


Mol
Gr
Pkj
Pia
D
BC

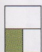
• LÁMINA 31 Médula espinal

La médula espinal está organizada en dos partes bien definidas. La parte externa, llamada **sustancia blanca** de la médula por su aspecto en el estado fresco antes de la fijación, contiene fibras nerviosas ascendentes y descendentes. Algunas fibras van hacia el encéfalo o vienen desde él, mientras que otras conectan diferentes niveles medulares. La parte interna de la médula espinal, llamada **sustancia gris** por su aspecto en las muestras no fijadas, contiene somas neuronales y fibras nerviosas. En los cortes transversales la sustancia gris adopta una forma de H o de mariposa que incluye el conducto central. Dada su configuración, en la sustancia gris se describen dos astas ventrales o anteriores y dos astas dorsales o posteriores. En las astas ventrales están los somas grandes de las neuronas motoras, mientras que las astas dorsales contienen neuronas que reciben, procesan y retransmiten información proveniente de las neuronas sensitivas cuyos somas están ubicados en los ganglios espinales. El volumen de la sustancia gris (y, por consiguiente, el tamaño de la médula espinal) es diferente en distintos niveles. En donde la sustancia gris contiene muchas neuronas motoras grandes que controlan el movimiento de los miembros superiores e inferiores, esta sustancia y la médula espinal son considerablemente mayores que en donde sólo están las neuronas motoras que inervan los músculos del tronco.



Médula espinal, ser humano, impregnación argéntica, 16 ×.
Aquí se muestra un corte transversal de la médula espinal a través de la región lumbar. El objetivo de esta preparación ha sido teñir la sustancia gris que está rodeada por las fibras nerviosas ascendentes y descendentes. Aunque las fibras que tienen orígenes comunes y destinos comunes en sentido fisiológico se organizan en tractos, estos tractos no pueden distinguirse a menos que se hayan marcado por medio de técnicas especiales, por ejemplo mediante la lesión de los somas neuronales de los cuales surgen o el uso de colorantes o radioisótopos especiales para rotular los axones.

La sustancia gris de la médula espinal aparece con la forma aproximada de una H. Las prominencias anteriores y posteriores se conocen como astas ventrales o anteriores *(VH)* y dorsales o posteriores *(DH)*, respectivamente. El istmo que las conecta se llama comisura gris *(GC)*. Los somas neuronales que se encuentran dentro de las astas ventrales (neuronas del asta ventral o motoneuronas inferiores) son tan grandes que pueden verse aun con este escasísimo aumento *(flechas)*. El material fibroso pálido que rodea la médula espinal es la piamadre *(Pia)*. Sigue estrechamente la superficie medular y se introduce en la gran fisura media ventral *(VF)* y en los demás surcos menos profundos. En la piamadre hay vasos sanguíneos *(BV)*. En este corte se incluyen algunas raíces dorsales *(DR)* de los nervios espinales.



Asta ventral, médula espinal, ser humano, impregnación argéntica, 640 ×.
En esta microfotografía se muestra con gran aumento una región de una de las astas ventrales. El núcleo *(N)* de la neurona del asta ventral que está *arriba, a la izquierda,* aparece como una estructura grande, esferoidal y pálida dentro del soma. Aunque las neuronas motoras medulares suelen exhibir nucléolos prominentes, en esta célula particular el nucléolo no es visible. El núcleo de la otra neurona motora que hay en la foto no se ve porque no quedó incluido en el plano de corte. Las neuronas del asta ventral tienen muchas prolongaciones. Varios otros núcleos pertenecen a células neuróglicas, cuyo citoplasma no es obvio. El resto del campo consiste en fibras nerviosas y células de la neuroglia cuya organización es difícil de interpretar. Este conjunto de fibras nerviosas y neuroglia se denomina neurópilo *(Np)*.

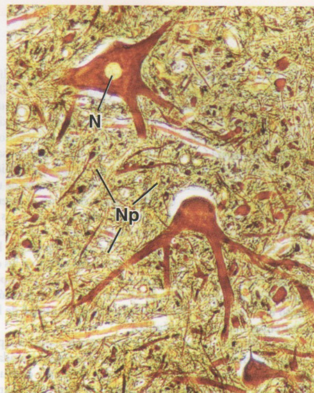


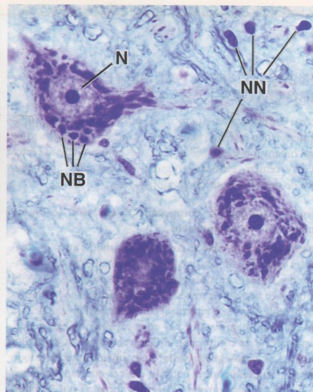
Asta ventral, médula espinal, ser humano, azul de toluidina, 640 ×.
Esta preparación de médula espinal es de una región comparable a la de la microfotografía de la izquierda. El azul de toluidina pone de manifiesto los corpúsculos de Nissl *(NB)* que aparecen como grandes motas oscuras en el citoplasma. Los corpúsculos de Nissl no se extienden en el cono axónico, que es el segmento del axón por el cual éste se une al soma neuronal. Si bien los núcleos de las células neuróglicas *(NN)* son visibles, su citoplasma no lo es. El neurópilo se tiñe muy pálidamente.

REFERENCIAS

BV, vasos sanguíneos
DH, asta dorsal
DR, raíz dorsal
GC, comisura gris
N, núcleo de neurona del asta ventral
NB, corpúsculos de Nissl
NN, núcleo de célula neuróglica
Np, neurópilo
Pia, piamadre
VF, fisura media ventral
VH, asta ventral
flechas, somas de neuronas del asta ventral

DR
Pia
DH
DH
GC
VH
VH
BV
VF





capítulo 13

Sistema cardiovascular

GENERALIDADES DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR

El sistema cardiovascular está formado por un conjunto de órganos que intervienen en el transporte de la sangre y la linfa desde los tejidos del organismo y hacia ellos. Entre los componentes de estos líquidos hay células, elementos figurados, sustancias nutritivas, productos de desecho, hormonas y anticuerpos.

El sistema cardiovascular comprende el corazón, los vasos sanguíneos y los vasos linfáticos.

El **sistema cardiovascular** se compone de una bomba, el corazón, y de los vasos sanguíneos que proveen la ruta por la cual la sangre circula desde una parte del organismo hacia otra (Fig. 13.1). El **corazón** bombea la sangre a través del sistema arterial con una presión considerable; la sangre retorna al corazón a baja presión con la ayuda de la presión negativa que hay en la cavidad torácica durante la inspiración y la compresión de las venas por los músculos esqueléticos. Los **vasos sanguíneos** están organizados de modo que la sangre impulsada por el corazón alcance con rapidez la red vascular, de luz estrecha y paredes delgadas, formada por los **capilares** dentro o cerca de los tejidos de cada parte del cuerpo.

En los capilares ocurre un intercambio bidireccional de líquido entre la sangre y los demás tejidos. El líquido, llamado **filtrado sanguíneo**, que lleva oxígeno y metabolitos atraviesa la pared capilar. En los tejidos estas moléculas se intercambian por dióxido de carbono y productos de desecho. La mayor parte del líquido vuelve a la sangre por el extremo distal o venoso de los capilares sanguíneos. El resto del líquido se introduce en los capilares linfáticos en la forma de linfa y finalmente retorna a la sangre a través de un sistema de **vasos linfáticos** que está comunicado con el sistema de vasos sanguíneos a la altura del ángulo yugulosubclavio, es decir, donde las venas yugulares internas se unen con las venas subclavias. Normalmente, muchos de los leucocitos transportados por la sangre abandonan los vasos sanguíneos para introducirse en los demás tejidos. Esto ocurre a la altura de las **vénulas poscapilares**. **Cuando en el organismo se producen alteraciones patológicas, como en la reacción inflamatoria, una gran cantidad de leucocitos emigra desde estas vénulas.**

Las **arterias** son los vasos que llevan la sangre hasta los capilares. Las arterias más pequeñas, llamadas **arteriolas**, están asociadas funcionalmente con redes de capilares hacia las cuales conducen la sangre. Las arteriolas regulan la cantidad de sangre que ingresa en estas redes capilares. En conjunto, las arteriolas, la red capilar aso-

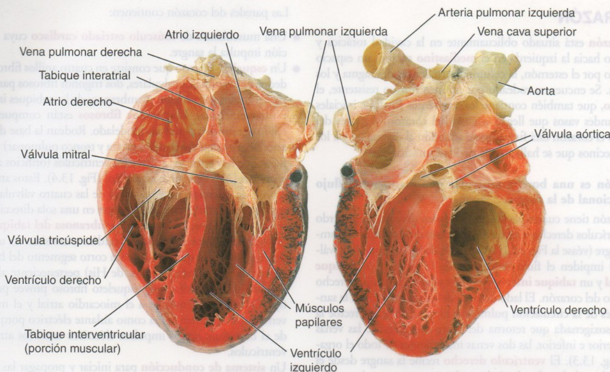


FIGURA 13.1 • Fotografía del corazón humano. Esta muestra se seccionó por un plano oblicuo para ver todas las cavidades cardíacas. La parte posterior del corazón está a la izquierda; la parte anterior se ha retirado y se exhibe a la derecha. Obsérvese el espesor de las paredes ventriculares y del tabique interventricular. También se ve el tabique interatrial, que separa los atrios.

ciada y las vénulas poscapilares forman una unidad funcional conocida como el **lecho microcirculatorio** o **microvascular** de ese tejido. Las **venas**, que comienzan con la vénula poscapilar, recogen la sangre del lecho microvascular y la retornan al corazón.

Dos circuitos distribuyen la sangre en el organismo: la circulación sistémica y la circulación pulmonar.

El corazón y los vasos sanguíneos forman dos vías de circulación:

- La **circulación pulmonar** transporta la sangre desde el corazón hacia los pulmones y desde los pulmones hacia el corazón (Fig. 13.2).
- La **circulación sistémica** transporta la sangre desde el corazón hacia los otros tejidos del organismo y desde ellos de retorno hacia el corazón.

Aunque la disposición general de los vasos sanguíneos en ambas circulaciones es de arterias a capilares y luego a venas, en algunas partes de la circulación sistémica la organización está modificada de manera que una vena o una arteriola se interpone entre dos redes capilares; estos vasos constituyen **sistemas porta**. Los sistemas porta venosos se encuentran en los vasos que llevan sangre hacia el hígado desde el intestino **(sistema porta hepático [vena porta])** y en los vasos que irrigan la hipófisis **(sistema porta hipotalamohipofisario)**.

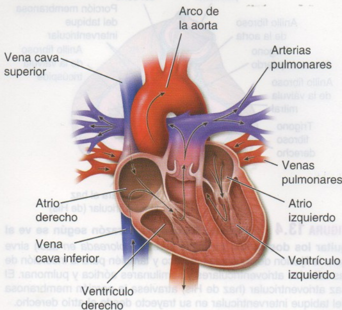


FIGURA 13.2 • Diagrama que ilustra la circulación de la sangre a través del corazón. La sangre retorna de los tejidos del organismo a través de la vena cava superior y la vena cava inferior. Estas dos venas principales desembocan en el atrio derecho. La sangre pasa luego del atrio al ventrículo derecho y desde aquí se bombea hacia el tronco pulmonar para continuar por las arterias pulmonares derecha e izquierda hasta los pulmones. En los pulmones la sangre se oxigena y después vuelve al atrio izquierdo por las venas pulmonares. Del atrio pasa al ventrículo izquierdo y de allí se bombea a la aorta, que la transporta hacia los demás tejidos del organismo. El trayecto desde el corazón hasta los pulmones y de nuevo al corazón constituye la llamada *circulación pulmonar*, el trayecto desde el corazón hasta el resto del organismo y desde allí otra vez al corazón constituye la *circulación sistémica*.

■ CORAZÓN

El **corazón** está situado oblicuamente en la cavidad torácica y desplazado hacia la izquierda en el **mediastino medio**, un espacio delimitado por el esternón, la columna vertebral, el diafragma y los pulmones. Se encuentra rodeado por un saco fibroso resistente, el **pericardio**, que también contiene los segmentos finales e iniciales de los grandes vasos que llegan o salen del corazón. A través del pericardio el corazón está firmemente adherido al diafragma y a los órganos vecinos que se hallan en la cavidad torácica.

El corazón es una bomba muscular que mantiene el flujo unidireccional de la sangre.

El corazón tiene cuatro cavidades (los atrios derecho e izquierdo y los ventrículos derecho e izquierdo) a través de las cuales se bombea la sangre (véase la Fig. 13.1). A la salida de las cavidades hay válvulas que impiden el flujo retrógrado de la sangre. Un **tabique interatrial** y un **tabique interventricular** separan los lados derecho e izquierdo del corazón. El lado derecho del corazón bombea la sangre a través de la circulación pulmonar. El **atrio derecho** recibe la sangre desoxigenada que retorna del cuerpo a través de las venas cavas superior e inferior, las dos venas más grandes de todo el organismo (Fig. 13.3). El **ventrículo derecho** recibe la sangre desde el atrio derecho y la bombea hacia los pulmones para su oxigenación a través de las arterias pulmonares. El lado izquierdo del corazón bombea la sangre a través de la circulación sistémica. El **atrio izquierdo** recibe la sangre oxigenada que retorna desde los pulmones a través de las cuatro venas pulmonares. El **ventrículo izquierdo** recibe la sangre desde el atrio izquierdo y la bombea hacia la aorta para su distribución en el circuito sistémico.

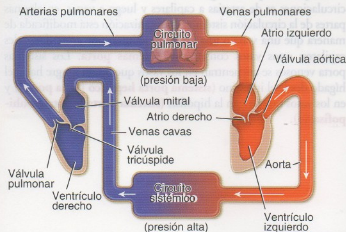


FIGURA 13.3 • **Diagrama de la circulación sanguínea.** Este diagrama muestra los lados derecho e izquierdo del corazón separados artificialmente. El lado derecho del corazón bombea la sangre a través del circuito pulmonar, de presión baja. El atrio derecho recibe la sangre desoxigenada que retorna del organismo a través de las venas cavas superior e inferior. El ventrículo derecho recibe la sangre desde el atrio derecho y la bombea hacia los pulmones a través de las arterias pulmonares para su oxigenación. El lado izquierdo del corazón bombea la sangre a través del circuito sistémico, de presión alta. El atrio izquierdo recibe la sangre oxigenada que retorna de los pulmones a través de las cuatro venas pulmonares. El ventrículo izquierdo recibe la sangre del atrio izquierdo y la bombea hacia la aorta para su distribución sistémica.

Las paredes del corazón contienen:

- Una musculatura de **músculo estriado cardíaco** cuya contracción impulsa la sangre.
- Un **esqueleto fibroso** que consiste en cuatro anillos fibrosos alrededor de los orificios valvulares, dos trígonos fibrosos para conectar los anillos y la porción membranosa de los tabiques interatrial e interventricular. Los **anillos fibrosos** están compuestos por tejido conjuntivo denso no modelado. Rodean la base de las dos arterias que salen del corazón (aorta y tronco pulmonar) y los orificios que hay entre los atrios y los ventrículos (orificios atrioventriculares [AV] derecho e izquierdo) (Fig. 13.4). Estos anillos son el sitio de inserción para las valvas de las cuatro válvulas cardíacas que permiten el flujo de la sangre en una sola dirección a través de los orificios. La **porción membranosa del tabique interventricular** carece de músculo cardíaco; consiste en un tejido conjuntivo denso que contiene un corto segmento del haz atrioventricular no ramificado (haz de His) perteneciente al sistema de conducción cardíaca. El esqueleto fibroso provee puntos de fijación independientes para el miocardio atrial y el miocardio ventricular. También actúa como aislante eléctrico porque impide el libre flujo de los impulsos eléctricos entre los atrios y los ventrículos.
- Un **sistema de conducción** para iniciar y propagar las despolarizaciones rítmicas que causan la contracción rítmica del músculo cardíaco (Fig. 13.5). El sistema está formado por **células musculares cardíacas modificadas (fibras de Purkinje)** que generan y conducen los impulsos eléctricos con rapidez por todo el corazón. **En la detección súbita del ritmo cardíaco normal que conduce al cese repentino de la circulación sanguínea y recibe el nombre de paro cardíaco, el sistema de conducción del corazón falla en producir o en conducir los impulsos eléctricos que determinan la contracción cardíaca para distribuir la sangre a los tejidos del cuerpo. El paro cardíaco súbito es una urgencia médica; el tratamiento inmediato consistente en la resucitación cardiopulmonar (CPR) y la desfibrilación (la apli-**

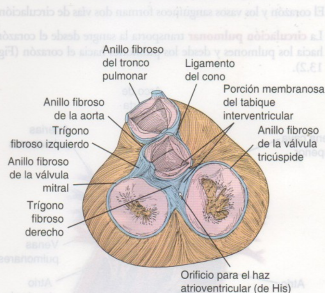


FIGURA 13.4 • **Esqueleto fibroso del corazón según se ve al quitar los dos atrios.** La malla fibrosa (*coloreada en azul*) sirve para la fijación del músculo cardíaco y también para la inserción de las válvulas atrioventriculares y semilunares aórtica y pulmonar. El haz atrioventricular (haz de His) atraviesa la porción membranosa del tabique interventricular en su trayecto desde el atrio derecho.

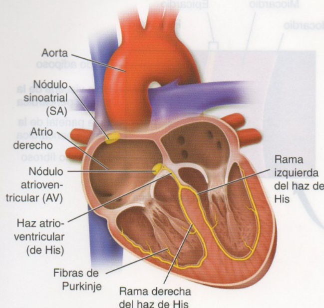


FIGURA 13.5 • Cavidades cardíacas y sistema de conducción de los impulsos. El corazón se muestra seccionado en un plano frontal para dejar expuesto su interior y las partes principales del sistema de conducción cardíaca o sistema cardionector (*coloreadas en amarillo*). Los impulsos se generan en el nódulo sinoatrial (SA), se transmiten a través de la pared atrial hasta el nódulo atrioventricular (AV) y después de atravesar el haz de His (haz AV) se distribuyen por las fibras de Purkinje.

cación de una dosis terapéutica de energía eléctrica al corazón) ya que pueden mejorar las probabilidades de supervivencia. Si no se trata, el paro cardíaco conduce a la **muerte súbita**. Las patologías del ritmo asociadas con el paro cardíaco comprenden taquicardia (aceleración del ritmo cardíaco), fibrilación (contracciones irregulares rápidas e ineficaces), bradicardia (ritmo cardíaco desacelerado) y asistolia (ausencia total de ritmo cardíaco).

- Los **vasos coronarios**, que consisten en dos arterias coronarias y las venas cardíacas. Las **arterias coronarias** derecha e izquierda proveen la sangre arterial al corazón. Tienen su origen en el segmento inicial de la aorta ascendente cerca de la válvula aórtica, circundan la base del corazón y emiten ramas que convergen hacia la punta del órgano. El drenaje venoso del corazón se realiza a través de varias **venas cardíacas**, la mayor parte de las cuales desembocan en el seno coronario ubicado en la superficie dorsal del corazón. El seno coronario drena en el atrio derecho.

La pared del corazón está compuesta de tres capas: epicardio, miocardio y endocardio.

La organización estructural de la pared del corazón es continua en los atrios y los ventrículos. La pared cardíaca está compuesta de tres capas. De afuera hacia adentro son las siguientes:

- **Epicardio**, que también recibe el nombre de **capa visceral de la serosa pericárdica** y se adhiere a la superficie externa del corazón (Fig. 13.6). Consiste en una capa simple de células mesoteliales y un tejido conjuntivo subyacente con adipocitos en abundancia. Los vasos sanguíneos y los nervios que irrigan e inervan el corazón transcurren en el epicardio y están rodeados por tejido adiposo que ejerce una acción amortiguadora para el órgano en la cavidad pericárdica. El epicardio se refleja a la altura de los grandes vasos que llegan o abandonan del corazón para formar la **capa parietal de la serosa pericárdica**, la cual tapiza la superficie interna del pericardio que rodea el corazón y fija los grandes vasos. En consecuencia, entre las hojas visceral y parietal de la serosa pericárdica hay un espacio potencial que contiene una cantidad mínima (15-50 mL) de líquido seroso (pericárdico). Este espacio se conoce como **cavidad pericárdica** y su revestimiento es de células mesoteliales (véase la Fig. 13.6).
El trastorno en el que se acumula con rapidez un exceso de líquido (derrame pericárdico) en la cavidad pericárdica se denomina taponamiento cardíaco. Las causas comunes son los traumatismos torácicos tanto penetrantes como romos y las roturas miocárdicas o las pericarditis (inflamaciones del pericardio). El taponamiento cardíaco es un trastorno grave y peligroso en el cual el líquido que se acumula comprime el corazón e impide el llenado adecuado de las cavidades cardíacas con la sangre. El alivio de la compresión suele lograrse mediante la pericardiocentesis (un procedimiento que se aplica para drenar líquido de la cavidad pericárdica).
- **Miocardio**, que está formado por músculo cardíaco, el componente principal del corazón. Los detalles de la estructura histológica y la función del tejido muscular cardíaco se comentan en el Capítulo 11, Tejido muscular. El miocardio de los atrios es sustancialmente más delgado que el de los ventrículos. Los atrios reciben sangre desde las venas grandes y la entregan a los ventrículos contiguos, un proceso que requiere una presión relativamente baja. El miocardio de los ventrículos es sustancialmente más grueso a causa de la presión mayor necesaria para bombear la sangre a través de las circulaciones pulmonar y sistémica (Fig. 13.7).
- **Endocardio**, que consiste en una capa interna de endotelio y tejido conjuntivo subendotelial, una capa media de tejido conjuntivo y células musculares lisas y una capa externa de tejido conjuntivo, también llamada **capa subendocárdica**, que es continua con el tejido conjuntivo del miocardio. El sistema conductor de impulsos del corazón (véase más adelante en la sección "Regulación intrínseca de la frecuencia cardíaca") está ubicado en la capa subendocárdica del endocardio.

El **tabique interventricular** es la pared que separa el ventrículo derecho del ventrículo izquierdo. Contiene músculo cardíaco excepto en su porción membranosa. Ambas superficies del tabique están tapizadas por endocardio. El **tabique interatrial** es mucho más delgado que el anterior. Excepto en ciertas regiones focales que son de tejido fibroso, este tabique posee una capa central de músculo cardíaco y un revestimiento de endocardio en la superficie en contacto con cada cavidad atrial.

Las válvulas cardíacas son estructuras compuestas de tejido conjuntivo revestido por endocardio.

Las válvulas cardíacas están fijadas al complejo esqueleto de tejido conjuntivo denso no modelado que forma los anillos fibrosos y rodea los orificios atrioventriculares, aórtico y pulmonar (Fig. 13.8). Cada válvula se compone de tres capas:

- **Fibrosa**, que forma el centro de cada valva y contiene extensiones fibrosas del tejido conjuntivo denso no modelado de los anillos fibrosos del esqueleto cardíaco.
- **Esponjosa**, que está formada por el tejido conjuntivo laxo ubicado en el lado atrial o vascular de cada valva. Consiste en fibras

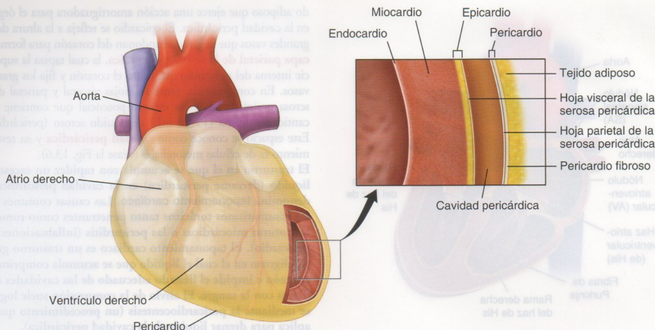


FIGURA 13.6 • **Capas del corazón y pericardio.** Este diagrama esquemático muestra la relación anatómica entre las capas del corazón. En el mediastino medio el corazón y las raíces de los grandes vasos están rodeados por el pericardio, el cual con frecuencia se halla cubierto por cantidades muy variables de tejido adiposo. El pericardio tiene dos capas: una capa fibrosa externa resistente que recibe el nombre de *pericardio fibroso* y una capa parietal de serosa pericárdica que tapiza su superficie interna. La capa parietal de la serosa pericárdica, a la altura de los grandes vasos que entran o salen del corazón, se refleja para formar la capa visceral de la serosa pericárdica o epicardio. El epicardio reviste la superficie externa del corazón. La cavidad pericárdica es un espacio situado entre las capas visceral y parietal de la serosa pericárdica y la superficie en contacto con la cavidad está tapizada por células mesoteliales. Profundo con respecto al epicardio se encuentra el miocardio, el cual se compone de músculo cardíaco. Obsérvese una cantidad pequeña de tejido adiposo del epicardio, que contiene las arterias coronarias y las venas cardíacas. La capa interna del corazón se denomina *endocardio* y tiene un revestimiento de endotelio con una delgada capa subyacente de tejido conjuntivo.

colágenas y elásticas de disposición laxa separadas por una gran cantidad de proteoglucanos. La esponjosa actúa como un amortiguador porque reduce las vibraciones asociadas con el cierre de la válvula. También confiere flexibilidad y plasticidad a las valvas. En las válvulas aórtica y pulmonar, la esponjosa ubicada del lado del vaso sanguíneo recibe el adjetivo de **arterial** (en latín: *spongiosa arterialis*). Es el equivalente del tejido conjuntivo laxo ubicado en el lado atrial de las válvulas atrioventriculares (tricúspide y mitral) que recibe el adjetivo de **atrial** (en latín: *spongiosa atrialis o auricularis*).

- **Ventricular**, que está contigua a la superficie ventricular de cada valva y tiene un revestimiento endotelial. Contiene tejido con-

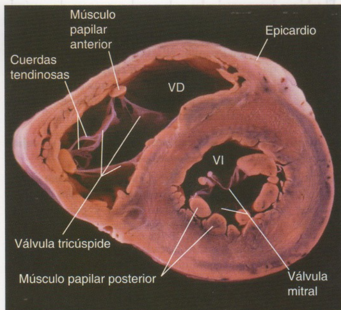


FIGURA 13.7 • **Corte horizontal a través de los ventrículos cardíacos.** Esta fotografía muestra un corte transversal del corazón humano a la altura de los ventrículos. Pueden verse las valvas tanto de la válvula tricúspide en el ventrículo derecho como de la válvula mitral en el ventrículo izquierdo con sus adhesiones a las cuerdas tendinosas. También son visibles cortes transversales de los músculos papilares en ambos ventrículos. Obsérvense las diferencias en el espesor de la pared del ventrículo derecho y del ventrículo izquierdo. El tejido adiposo del epicardio contiene ramas de las arterias coronarias y tributarias de las venas coronarias. *VD*, ventrículo derecho; *VI*, ventrículo izquierdo (gentileza del Dr. William D. Edwards, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota).

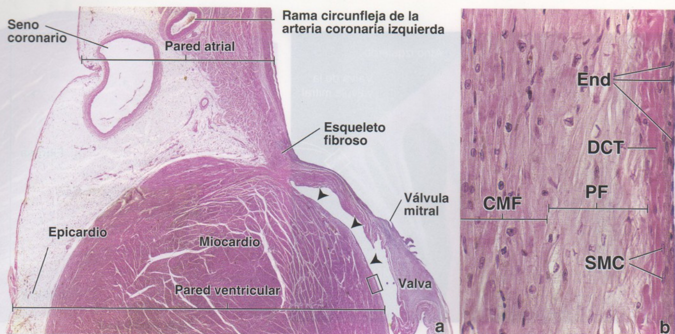


FIGURA 13.8 • Microfotografía de la pared del atrio y del ventrículo izquierdos. a. Esta microfotografía es de un corte sagital de la pared posterior del atrio y del ventrículo izquierdo. El plano del corte ha atravesado el surco coronario (AV) que aloja el seno coronario y la rama circunfleja de la arteria coronaria izquierda. Obsérvese que el corte ha interesado el anillo fibroso de la válvula mitral, que sirve como sitio de inserción para el músculo del atrio y del ventrículo izquierdo y para la valva de la mitral. La pared ventricular se compone de tres capas: 1) endocardio (*puntas de flecha*), 2) miocardio y 3) epicardio. Los vasos sanguíneos visibles se hallan en el epicardio y están rodeados por tejido adiposo. Las capas de la válvula mitral aparecen con más aumento en la Figura 13.9b. 35 ×. **b.** Este gran aumento de la región incluida en el *rectángulo* de **a** muestra las características típicas de la superficie interna del corazón. Obsérvese que el endocardio consiste en una capa interna de epitelio simple plano llamado endotelio (*End*), una capa media de tejido conjuntivo denso (*DCT*) subendotelial con células musculares lisas (*SMC*) y una capa externa subendocárdica que contiene fibras de Purkinje (*PF*). El miocardio está formado por fibras musculares cardíacas (*CMF*) y puede verse a la izquierda de la imagen. 120 ×.

juntivo denso con muchas capas de fibras elásticas. En las válvulas atrioventriculares (AV) la capa ventricular se continúa con las **cuerdas tendinosas**, que son finos cordones fibrosos también revestidos por endotelio (Fig. 13.9). Estas cuerdas se extienden desde el borde libre de las válvulas AV hacia proyecciones musculares de la pared de los ventrículos llamadas **músculos papilares**.

Las valvas o cúspides de las válvulas normalmente son avasculares. Sólo en la base de la valva hay vasos sanguíneos pequeños y músculo liso. Las superficies valvulares están expuestas a la sangre y las valvas son suficientemente delgadas como para permitir que las sustancias nutritivas y el oxígeno se difundan desde la sangre.

Varias enfermedades afectan las válvulas del corazón, producen su degeneración (p. ej., calcificación, fibrosis) y causan un mal funcionamiento cardíaco por insuficiencia o estenosis de los orificios valvulares. Entre estos trastornos, agrupados en forma colectiva bajo la denominación de enfermedades valvulares cardíacas o valvulopatías cardíacas, se encuentran la cardiopatía reumática, la endocarditis vegetante, la estenosis valvular aórtica calcificada degenerativa y la calcificación anular mitral. Por ejemplo, la fiebre reumática causa inflamación de las válvulas cardíacas (valvulitis). La inflamación induce la angiogénesis en la válvula y la vascularización de las capas valvulares que normalmente son avasculares. Es muy común que estas alteraciones afecten la válvula mitral (65 a 70%) y la válvula aórtica (20 a 25%). Esta inflamación puede conducir a un reemplazo progresivo del tejido elástico por masas irregulares de fibras colágenas con el consiguiente engrosamiento de la válvula. Las válvulas se tornan rígidas e inflexibles, lo cual afecta su capacidad para abrirse y cerrarse.

Regulación intrínseca de la frecuencia cardíaca

La contracción del corazón está sincronizada por fibras musculares cardíacas especializadas.

El músculo cardíaco puede contraerse de manera rítmica sin ningún estímulo directo del sistema nervioso. Para que el corazón actúe como una bomba eficaz es necesario que los atrios y los ventrículos se contraigan de una manera rítmica coordinada. La actividad eléctrica (impulso eléctrico) que estimula las contracciones cardíacas rítmicas se inicia y se propaga por la acción del **sistema de conducción cardíaco**. La frecuencia de la despolarización del músculo cardíaco varía en las diferentes partes del sistema de conducción; la más rápida corresponde a los atrios y la más lenta, a los ventrículos. El ciclo de contracción cardíaco se inicia en los atrios para empujar la sangre hacia los ventrículos. Luego una onda de contracción ventricular comienza en el ápice del corazón y empuja la sangre hacia la aorta y el tronco pulmonar.

El **sistema de conducción cardíaco** o **sistema cardionector** se compone de dos nódulos (sinoatrial y atrioventricular) y una serie de haces o fibras de conducción. Los impulsos eléctricos se generan en el **nódulo sinoatrial (SA)** o **sinusal**, un grupo de células musculares cardíacas especializadas que están situadas en el atrio derecho en la desembocadura de la vena cava superior (véase la Fig. 13.5).

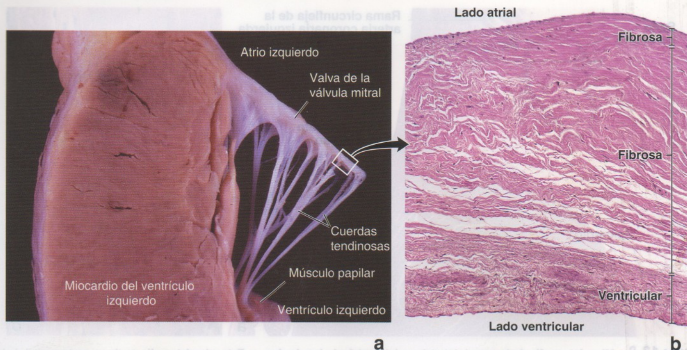


FIGURA 13.9 • Válvula mitral del corazón humano. a. Esta fotografía muestra un corte sagital de la pared posterior del ventrículo izquierdo y la valva posterior de la válvula mitral. Las cuerdas tendinosas se extienden desde el músculo papilar hasta la superficie ventricular de la valva de la mitral. Obsérvese el espesor del miocardio en el ventrículo izquierdo. La superficie interna brillante del corazón corresponde al endocardio, mientras que la superficie externa del miocardio está cubierta por el epicardio. 2 × (gentileza del Dr. William D. Edwards, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota). **b.** Esta microfotografía muestra un corte a través de una de las dos valvas de la válvula mitral. Ambas superficies de la valva están revestidas por endotelio. Obsérvese que la válvula exhibe una arquitectura estratificada. Comenzando desde el lado atrial (*parte superior de la imagen*), la primera capa que hay debajo del endotelio es la esponjosa, que no está bien desarrollada en esta parte de la valva. La segunda capa es la fibrosa, que comprende la mayor parte del tejido conjuntivo denso en el centro de la válvula. La tercera capa, la ventricular, está formada por tejido conjuntivo denso con estratos de fibras colágenas y elásticas. 125 ×.

Dado que tiene la frecuencia de despolarizaciones más rápida, el nódulo SA también recibe el nombre de **marcapaso cardíaco**. La frecuencia de este marcapaso oscila entre 60 y 100 latidos/min. El nódulo SA inicia un impulso que se propaga por el músculo cardíaco de los atrios y a través de los haces internodales compuestos por fibras musculares cardíacas modificadas. El impulso llega así al **nódulo atrioventricular (AV)** desde donde es conducido a través del esqueleto fibroso hacia los ventrículos por el **haz atrioventricular (AV) de His**. El haz de His se divide en una **rama derecha** más fina y una **rama izquierda** más ancha y aplanada. Ambas ramas continúan dividiéndose en **ramificaciones subendoteliales** formadas por las llamadas **fibras de Purkinje**. Los componentes del sistema de conducción transmiten impulsos con una frecuencia unas 4 veces más rápida que las fibras musculares cardíacas comunes y son los únicos elementos que pueden propagar impulsos a través del esqueleto fibroso.

Si el nódulo SA deja de funcionar (p. ej., por una irrigación sanguínea insuficiente) se hace cargo la región con la frecuencia intrínseca de despolarización siguiente. En esta situación el nódulo AV impulsa las contracciones cardíacas con una frecuencia de unos 50 latidos por minuto. En el **bloqueo cardíaco completo**, trastorno en el que la conducción de los impulsos eléctricos hacia los ventrículos se interrumpe, los ventrículos se contraen con su propia frecuencia de unos 30 o 40 latidos por minuto, impulsados por la despolarización de las fibras de Purkinje. Las fibras de Purkinje tienen la más baja frecuencia intrínseca de despolarización de todo el sistema de conducción cardíaco. La propagación de los impulsos eléctricos a través del miocardio puede verificarse y registrarse por medio de un **electrocardiograma (ECG)**. El ECG se realiza colocando electrodos en diferentes puntos de la piel a distancias específicas del corazón. Los electrodos registran la actividad eléctrica del corazón mediante la medición de las diferencias de voltaje entre los diferentes puntos. La propagación coordinada de la actividad eléctrica a través del corazón determina la forma de las ondas del ECG, cuyo análisis minucioso puede proveer información acerca de la frecuencia cardíaca, el ritmo cardíaco, los tiempos de conducción a través de las diversas partes del corazón, los efectos de la concentración de los electrolitos, los efectos de la medicación cardíaca y la ubicación de las lesiones patológicas (isquémicas) del corazón.

Las **células musculares cardíacas nodales** tanto del nódulo SA como del nódulo AV son fibras musculares cardíacas modificadas más pequeñas que las células musculares atriales circundantes. Contienen menos miofibrillas y carecen de los discos intercalares típicos. El haz de His, sus ramas y las fibras de Purkinje también se componen de células musculares cardíacas modificadas de tamaño mayor que el de las células musculares ventriculares circundantes (Fig. 13.10 y Lámina 32, p. 432).

Las ramificaciones terminales del sistema de conducción consisten en fibras de Purkinje.

Las **células cardíacas de conducción** que forman el haz de His se originan en el nódulo AV, atraviesan el esqueleto fibroso del corazón, transcurren a lo largo de ambos lados del tabique interventri-

cular (véase la Fig. 13.5) y terminan en el miocardio de los ventrículos en la forma de fibras de Purkinje. Las células que forman las **fibras de Purkinje** son más grandes que las células musculares ventriculares comunes. Sus miofibrillas se sitúan en la periferia del citoplasma y su núcleo es redondeado y más grande que el de las células miocárdicas comunes. A causa del tamaño considerable de las células el núcleo con frecuencia no queda incluido en el plano de corte. En las fibras de Purkinje hay discos intercalares pero su aspecto y su cantidad varían de acuerdo con su ubicación. Las células son PAS (ácido peryódico-reactivo de Schiff) positivas debido a la gran cantidad de glucógeno que contienen. Con hematoxilina y eosina (H-E) y con la mayoría de las otras coloraciones la porción central de la célula provista de glucógeno abundante aparece homogénea y se tiñe pálidamente (véase la Fig. 13.10). A causa del glucógeno almacenado, las células de las fibras de Purkinje son más resistentes a la hipoxia que las células musculares ventriculares comunes.

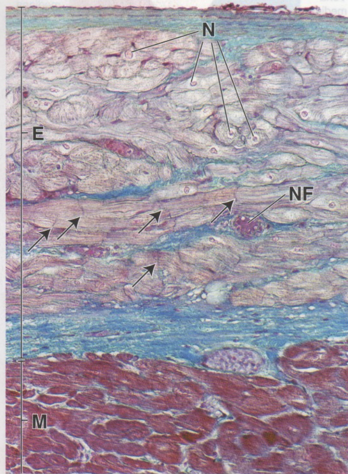


FIGURA 13.10 • **Microfotografía de la pared ventricular en la que se ve el sistema de conducción.** En esta microfotografía se muestra un corte de la pared ventricular de un corazón humano teñido con la técnica de Mallory-Azan. Los dos tercios superiores de la imagen corresponden al endocardio (*E*) que contiene una capa gruesa de fibras de Purkinje. La superficie luminal libre del ventrículo (*arriba*) está cubierta por endotelio y una capa subyacente de tejido conjuntivo subendotelial (*teñida de color azul*). La capa más externa del endocardio (más alejada de la luz) contiene las fibras de Purkinje. Obsérvense los discos intercalares (*flechas*) en las fibras. Las fibras de Purkinje tienen gran cantidad de glucógeno, que aparece como regiones homogéneas pálidas en la parte central de la célula, rodeado por las miofibrillas. Los núcleos (*N*) son redondeados y más grandes que los de las células musculares cardíacas del miocardio (*M*). Con frecuencia aparecen rodeados por el citoplasma poco teñido de la llamada región perinuclear de la célula. A causa del tamaño considerable de las fibras de Purkinje, es bastante común que los núcleos no queden incluidos en el corte. Entre las fibras de Purkinje transcurren nervios (*NF*) que pertenecen al sistema nervioso autónomo. 320 ×.

Regulación sistémica de la función cardíaca

Como ya se mencionó, el **corazón late en forma independiente** de cualquier estimulación nerviosa. Este ritmo cardíaco espontáneo puede ser alterado por impulsos nerviosos tanto de la división simpática como de la división parasimpática del sistema nervioso autónomo. Los **nervios autónomos** no inician la contracción del músculo cardíaco, sino que regulan la frecuencia cardíaca (**efecto cronotrópico**) de acuerdo con las necesidades inmediatas del organismo.

La estimulación de los nervios parasimpáticos disminuye la frecuencia cardíaca.

La **inervación parasimpática** del corazón proviene del nervio vago (nervio craneal X). Las fibras parasimpáticas presinápticas establecen sinapsis con neuronas postsinápticas dentro del corazón. Sus fibras postsinápticas cortas terminan sobre todo en los nódulos SA y AV pero también se extienden hacia las arterias coronarias que irrigan el corazón. **La liberación del neurotransmisor acetilcolina desde las terminaciones de estas fibras disminuye la frecuencia cardíaca (un efecto conocido como bradicardia), reduce la fuerza del latido cardíaco y contrae las arterias coronarias.**

La estimulación de los nervios simpáticos aumenta la frecuencia cardíaca.

Las **fibras presinápticas simpáticas** que inervan el corazón provienen de las astas laterales de los segmentos T1 a T6 de la médula espinal. Establecen sinapsis con los somas de las neuronas postsinápticas ubicadas en los ganglios paravertebrales cervicales y torácicos de los troncos simpáticos (véase la Fig. 12.25, p. 380). Las **fibras postsinápticas** terminan en los nódulos SA y AV, se extienden hacia el miocardio y también atraviesan el epicardio para alcanzar las arterias coronarias. Estas fibras autónomas secretan **noradrenalina** que regula la frecuencia de los impulsos provenientes del nódulo SA. **El componente simpático determina que aumente la frecuencia de las contracciones (un efecto conocido como taquicardia) y acrecienta la fuerza de la contracción muscular. La estimulación simpática produce dilatación de las arterias coronarias por inhibición de su contracción.**

La hormonas circulantes y otras sustancias pueden regular la frecuencia cardíaca y la fuerza de la contracción.

Los cambios en la fuerza y la frecuencia de las contracciones del músculo cardíaco son regulados por hormonas secretadas desde la médula suprarrenal. Estas hormonas comprenden la **adrenalina** y la **noradrenalina** que llegan a las células musculares cardíacas a través de la circulación coronaria. **La activación de los receptores adrenérgicos (sobre todo del tipo β_1) por la adrenalina y, con menos eficacia, por la noradrenalina produce un aumento en la fuerza de contracción (efecto inotrópico positivo) y en la frecuencia cardíaca (efecto cronotrópico positivo).** Otras sustancias que tienen efectos inotrópicos y cronotrópicos positivos sobre

el corazón comprenden el Ca^{2+}, las hormonas tiroideas, la cafeína, la teofilina y el glucósido cardíaco digoxina. Todas estas sustancias aumentan la concentración intracelular del Ca^{2+} en los miocitos cardíacos. Las sustancias que ejercen **efectos inotrópicos y cronotrópicos negativos** sobre el músculo cardíaco comprenden los antagonistas de los receptores adrenérgicos como el propranolol o los bloqueadores de los canales de Ca^{2+}. Estas sustancias disminuyen la frecuencia cardíaca y la fuerza de contracción del músculo cardíaco.

El sistema nervioso central verifica la tensión arterial y la función cardíaca a través de receptores especializados ubicados en el sistema cardiovascular.

La actividad del sistema cardiovascular está vigilada por centros especializados en el sistema nervioso central (SNC). En las paredes de los grandes vasos sanguíneos cercanos al corazón y dentro del corazón mismo hay receptores nerviosos sensitivos especializados que proveen información aferente sobre la tensión arterial. La información recibida desde todos los tipos de **receptores cardiovasculares** inicia los reflejos fisiológicos adecuados. Los receptores funcionan como:

- **Barorreceptores** (receptores de presión alta), que detectan la tensión arterial general. Estos receptores están ubicados en el seno carotídeo y en el arco aórtico.
- **Receptores de volumen** (receptores de presión baja), que están situados dentro de las paredes de los atrios y los ventrículos. Detectan la presión venosa central y proveen información al SNC acerca de la distensión cardíaca.
- **Quimiorreceptores**, que detectan alteraciones en la tensión de oxígeno y dióxido de carbono y en el pH. Estos receptores son el **cuerpo** o **glomo carotídeo** y el **cuerpo** o **glomo aórtico**, que están ubicados en la bifurcación de las carótidas y en el arco aórtico, respectivamente.

El glomo carotídeo está compuesto por cordones y grupos irregulares de células epitelioides asociadas con un plexo de fibras nerviosas abundante. Los elementos nerviosos son tanto aferentes como eferentes. La estructura de los glomos aórticos es en esencia similar a la de los glomos carotídeos. Ambos receptores intervienen en reflejos nerviosos que permiten el ajuste del volumen minuto cardíaco y la frecuencia respiratoria.

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE ARTERIAS Y VENAS

Capas de la pared vascular

Las paredes de las arterias y las venas están compuestas por tres capas llamadas túnicas.

Las tres capas de la pared vascular, desde la luz hacia afuera (Fig. 13.11 y Lámina 33, p. 434), son las siguientes:

- **Túnica íntima**, que es la capa más interna de la pared del vaso. Consiste en tres componentes: a) una capa simple de células epiteliales planas o escamosas, el **endotelio**, b) la **lámina basal** de las células endoteliales (una delgada capa extracelular compuesta sobre todo por colágeno, proteoglucanos y glucoproteínas) y c) la **capa subendotelial** compuesta por tejido conjuntivo laxo. En este tejido conjuntivo a veces se encuentran células musculares lisas. La capa subendotelial de la íntima en las arterias y las arteriolas contiene una lámina de material elástico fenestrado que recibe el nombre de **membrana elástica interna**. Las fenestraciones permiten que las sustancias se difundan con facilidad a través de esta lámina y alcancen las células más profundas de la pared del vaso.
- **Túnica media**, que está ubicada entre las otras dos túnicas y consiste primariamente en estratos circunferenciales de células musculares lisas. En las arterias esta capa es relativamente gruesa y se extiende desde la membrana elástica interna hasta la **membrana elástica externa**. La membrana elástica externa es una lámina de elastina que separa la túnica media de la túnica adventicia. Entre las células musculares lisas de la túnica media hay cantidades variables de elastina, fibras reticulares y proteoglucanos. Las láminas de elastina son fenestradas y están dispuestas en capas circulares concéntricas. Todos los componentes extracelulares de la túnica media son producidos por las células musculares lisas.
- **Túnica adventicia**, que es la capa de tejido conjuntivo más externa. Está compuesta principalmente por tejido colágeno

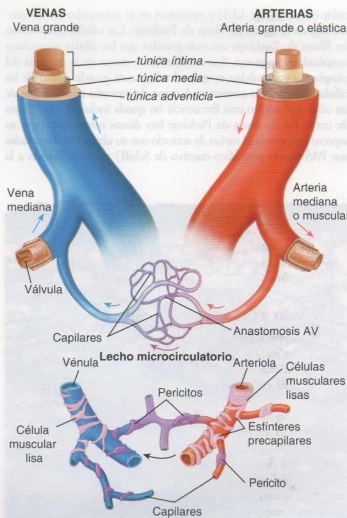


FIGURA 13.11 • **Diagrama esquemático de las principales características morfológicas de los vasos sanguíneos.** En los *dos paneles superiores* están señaladas las capas o túnicas que componen la pared vascular. En el *panel inferior* se ilustra la organización del lecho microcirculatorio en ciertas partes del organismo. Obsérvese la ubicación de los pericitos y su relación con la lámina basal. En el lecho microcirculatorio también se muestra una anastomosis arteriovenosa (AV).

de disposición longitudinal y unas pocas fibras elásticas. Estos elementos de tejido conjuntivo se mezclan gradualmente con el tejido conjuntivo laxo que rodea los vasos. El espesor de la túnica adventicia tiene un espectro muy amplio. Puede ser relativamente delgada en la mayor parte del sistema arterial o bastante gruesa en las vénulas y las venas, donde es el componente principal de la pared vascular. Además, la túnica adventicia de las arterias y las venas grandes contiene un sistema de vasos, llamados ***vasa vasorum***, que irrigan las paredes vasculares, al igual que una red de nervios autónomos, llamados ***nervi vascularis***, que controlan la contracción del músculo liso en las paredes del vaso.

Desde el punto de vista histológico, los diversos tipos de arterias y venas se distinguen unos de otros por el espesor de la pared vascular y las diferencias en cuanto a la composición de las túnicas. En el Cuadro 13.1 se reseñan las características de los diversos tipos de vasos sanguíneos.

Endotelio vascular

En el cuerpo humano adulto el sistema circulatorio consiste en alrededor de 96.500 km de vasos de diferentes tamaños cuya superficie interna está tapizada por un epitelio simple plano llamado **endotelio**. El endotelio está formado por una capa continua de **células endoteliales** aplanadas, alargadas y de forma poligonal que se alinean con sus ejes mayores paralelos a la dirección del flujo sanguíneo. En la superficie luminal expresan una gran variedad de **moléculas de adhesión** y **receptores superficiales** (p. ej., para lipoproteínas de baja densidad [LDL], insulina e histamina). Las células endoteliales desempeñan un papel importante en la homeostasis de la sangre. Las propiedades funcionales de estas células cambian en respuesta a diversos estímulos. Este proceso, conocido como **activación endotelial**, también es responsable de la patogenia de muchas vasculopatías (enfermedades vasculares) como, por ejemplo, la aterosclerosis (véase el Recuadro 13.1). **Entre los inductores de la activación endotelial se encuentran los antígenos de bacterias y virus, las citotoxinas, los componentes del complemento, los productos lipídicos y la hipoxia. Las células endoteliales activadas tienen nuevas moléculas de adhesión en su superficie y producen clases diferentes de citocinas, linfocinas, factores de crecimiento, moléculas vasoconstrictoras y vasodilatadoras, y también moléculas que controlan la coagulación de la sangre.**

Las células endoteliales participan en la integridad estructural y funcional de la pared vascular.

Las **células endoteliales** son participantes activas en una gran variedad de interacciones entre la sangre y el tejido conjuntivo subyacente y son las responsables de muchas propiedades de los vasos (Cuadro 13.2). Estas propiedades son las siguientes:

- **Mantenimiento de una barrera de permeabilidad selectiva**, que permite el paso selectivo de moléculas pequeñas y grandes desde la sangre hacia los otros tejidos y viceversa. Este movimiento está relacionado con el tamaño y la carga eléctrica de las moléculas. El endotelio es permeable para las moléculas hidrófobas (liposolubles) pequeñas (p. ej., oxígeno, dióxido de carbono) que atraviesan con facilidad la bicapa lipídica de la membrana celular endotelial (un proceso denominado **difusión simple**). Sin embargo, el agua y las moléculas hidrófilas (hidrosolubles), como la glucosa, los aminoácidos y los electrolitos, no pueden difundirse a través de la membrana plasmática de la célula endotelial. Estas moléculas y solutos tienen que transportarse activamente a través de la membrana plasmática y liberarse en el espacio extracelular (**vía transcelular**) o atravesar la zonula occludens entre dos células endoteliales (**vía paracelular**; véase el Cap 5, Tejido epitelial, p. 125). La vía transcelular utiliza numerosas **vesículas pinocíticas** pequeñas (una forma de endocitosis clatrina-independiente) para transportar un gran volumen de material desde la sangre hacia el interior de la célula. Además, algunas moléculas específicas (p. ej., LDL, colesterol, transferrina) se transportan en una **endocitosis mediada por receptores** (un proceso clatrina-dependiente), que utiliza receptores específicos de la superficie endotelial. En algunos vasos sanguíneos, las moléculas más grandes se transportan a través de **fenestraciones** en las células endoteliales que se ven en los preparados para la microscopia electrónica de transmisión (MET).
- **Mantenimiento de una barrera no trombógena** entre las plaquetas de la sangre y el tejido subendotelial por la producción de **anticoagulantes** (agentes que impiden la coagulación, como la trombomodulina y otros) y **sustancias antitrombógenas** (agentes que impiden o interfieren la agregación plaquetaria y la liberación de factores que causan la formación de coágulos o **trombos**, como la prostaciclina [PGI_2] y activador del plasminógeno del tejido). **El endotelio normal no sustenta la adherencia de las plaquetas ni la formación de trombos en su superficie. La lesión de las células endoteliales determina que ellas liberen agentes protrombógenos (agentes que promueven la formación de trombos), como el factor de von Willebrand o el inhibidor del activador del plasminógeno.**
- **Modulación del flujo sanguíneo y la resistencia vascular** por la secreción de **vasoconstrictores** (endotelinas, enzima convertidora de angiotensina [ACE], prostaglandina H_2, tromboxano A_2) y **vasodilatadores** (óxido nítrico [NO], prostaciclina). Este tema se comenta con más profundidad en la sección que sigue.
- **Regulación y modulación de las respuestas inmunitarias** por el control de la interacción de los linfocitos con la superficie endotelial, que se logra principalmente por la expresión de moléculas de adhesión y sus receptores en la superficie libre del endotelio, y también por la secreción de tres clases de interleucinas (IL-1, IL-6 e IL-8).
- **Síntesis hormonal y otras actividades metabólicas** por la síntesis y la secreción de diversos **factores de crecimiento** (p. ej., factores estimulantes de colonias hematopoyéticas [CSF], como el CSF de granulocitos-macrófagos [GM-CSF], el factor estimulante de colonias de granulocitos [G-CSF] y el factor estimulante de colonias de macrófagos [M-CSF]; el factor de crecimiento fibroblástico [FGF] y el factor de crecimiento derivado de plaquetas [PDGF]). Las células endoteliales también sintetizan inhibidores del crecimiento, como la heparina y el factor de crecimiento transformador β (TGF-β). **Además, las células endoteliales intervienen en la conversión de la angiotensina I en angiotensina II en el sistema renina-angiotensina que controla la tensión arterial, y también en la inactivación o la conversión de varios compuestos transportados por la sangre (noradrenalina, trombina, prostaglandinas, bradicinina y serotonina) en sus formas inactivas.**
- **Modificación de las lipoproteínas** por oxidación. Las lipoproteínas, en su mayoría LDL con un contenido alto de colesterol y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), son oxidadas por radicales libres producidos por las células endoteliales. **Las LDL modificadas, a su vez, son incorporadas endocíticamente con**

CUADRO 13.1 Características de los vasos sanguíneos

Arterias				
Vaso	**Diámetro**	**Túnica íntima (capa interna)**	**Túnica media (capa intermedia)**	**Túnica adventicia (capa externa)**
Arteria grande (arteria elástica)	> 10 mm	Endotelio Tejido conjuntivo Músculo liso	Músculo liso Membranas (láminas) elásticas	Tejido conjuntivo Fibras elásticas Más delgada que la túnica media
Arteria mediana (arteria muscular)	2-10 mm	Endotelio Tejido conjuntivo Músculo liso Membrana elástica interna prominente	Músculo liso Fibras colágenas Relativa escasez de tejido elástico	Tejido conjuntivo Algunas fibras elásticas Más delgada que la túnica media
Arteria pequeña	0,1-2 mm	Endotelio Tejido conjuntivo Músculo liso Membrana elástica interna	Músculo liso (8-10 capas celulares) Fibras colágenas	Tejido conjuntivo Algunas fibras elásticas Más delgada que la túnica media
Arteriola	10-100 µm	Endotelio Tejido conjuntivo Músculo liso	Músculo liso (1-2 capas celulares)	Fina vaina de tejido conjuntivo mal definida
Capilar	4-10 µm	Endotelio	No hay	No hay
Venas				
Vaso	**Diámetro**	**Túnica íntima (capa interna)**	**Túnica media (capa intermedia)**	**Túnica adventicia (capa externa)**
Vénula poscapilar	10-50 µm	Endotelio Pericitos	No hay	No hay
Vénula muscular	50-100 µm	Endotelio	Músculo liso (1-2 capas celulares)	Tejido conjuntivo Algunas fibras elásticas Más gruesa que la túnica media
Vena pequeña	0,1-1 mm	Endotelio Tejido conjuntivo Músculo liso (2-3 capas)	Músculo liso (2-3 capas continuas con la túnica íntima)	Tejido conjuntivo Algunas fibras elásticas Más gruesa que la túnica media
Vena mediana	1-10 mm	Endotelio Tejido conjuntivo Músculo liso Membrana elástica interna en algunos casos	Músculo liso Fibras colágenas	Tejido conjuntivo Algunas fibras elásticas Más gruesa que la túnica media
Vena grande	> 10 mm	Endotelio Tejido conjuntivo Músculo liso	Músculo liso (2-15 capas) Músculo cardíaco cerca del corazón Fibras colágenas	Tejido conjuntivo Algunas fibras elásticas, músculo liso longitudinal Mucho más gruesa que la túnica media

rapidez por macrófagos que forman **células espumosas** (véase la Fig. F13.1.1). Las células espumosas son una característica en la formación de las placas ateromatosas.

El endotelio de los vasos sanguíneos controla la contracción y la relajación de las células musculares lisas en la túnica media, lo cual influye sobre el flujo y la presión de la sangre.

El **factor de relajación derivado del endotelio (EDRF)** históricamente fue uno de los primeros compuestos descubiertos en las células endoteliales que causaba dilatación de los vasos sanguíneos. Durante años los investigadores se enfrentaron con la dificultad de caracterizar el EDRF desde el punto de vista químico. En la actualidad se sabe que la mayor parte de los efectos vasculares del EDRF pueden atribuirse al **óxido nítrico (NO)** y a sus compuestos afines,

• RECUADRO 13.1 Correlación clínica: aterosclerosis

Las **lesiones ateroscleróticas** son las alteraciones adquiridas más comunes de los vasos sanguíneos. Más de la mitad de las muertes anuales en los Estados Unidos están relacionadas con complicaciones de la enfermedad aterosclerótica, entre ellas la **cardiopatía isquémica** (véase el Recuadro 13.3), el infarto de miocardio, la apoplejía y la gangrena de los miembros. Las lesiones se desarrollan primariamente en la túnica íntima de las arterias elásticas grandes luego de la lesión endotelial, lo que conduce a la **disfunción endotelial**. Los factores que predisponen a la lesión endotelial comprenden la hiperlipidemia leve de colesterol de LDL, la hiperglucemia (en la diabetes), la hipertensión, el aumento de las concentraciones de las toxinas asociadas con el humo del cigarrillo y ciertas infecciones por virus y bacterias, como las debidas a citomegalovirus (CMV) o a *Chlamydia pneumoniae*. La alteración de la función del endotelio vascular conduce a un aumento de la permeabilidad al colesterol LDL y a un incremento de la adherencia de los leucocitos al endotelio. La lesión endotelial aumenta la producción de especies reactivas del oxígeno, como O_2^-, H_2O_2, OH^- y $ONOO^-$, que a su vez oxidan las LDL en la túnica íntima de la arteria. En respuesta a esta lesión monocitos provenientes del torrente sanguíneo se introducen en la túnica íntima y se diferencian en macrófagos. Los macrófagos fagocitan LDL oxidadas y lentamente se transforman en **células espumosas** con un aspecto en espumadera característico del citoplasma repleto de vesículas de contenido lipídico. Las células espumosas y los linfocitos T infiltrados forman la lesión aterosclerótica inicial, la **estría lipídica**. Esta lesión sufre un remodelado adicional y se convierte en una **placa fibrolipídica** conforme células musculares lisas migran desde la túnica media y los fibroblastos forman una cápsula protectora de tejido conjuntivo (Fig. F13.1.1). Una gruesa capa de tejido conjuntivo fibroso en el que están dispersos macrófagos, células musculares lisas, células espumosas, linfocitos T, cristales de colesterol y detritos celulares recibe el nombre de **placa ateromatosa**. La progresión de la placa se caracteriza por la acumulación de lípidos y la pérdida de la integridad del endotelio. En las lesiones avanzadas la estasis sanguínea y la trombosis (formación de coágulos) pueden conducir a la oclusión del vaso. Las otras alteraciones que se ven en las lesiones avanzadas comprenden el adelgazamiento de la túnica media, la calcificación de las acumulaciones lipídicas extracelulares y la necrosis dentro de la lesión (Fig. F13.1.2ab). La progresión de lesiones simples a complicadas puede comprobarse en algunos sujetos ya en la segunda década de la vida, pero en la mayoría de las personas hacia los 50 o 60 años.

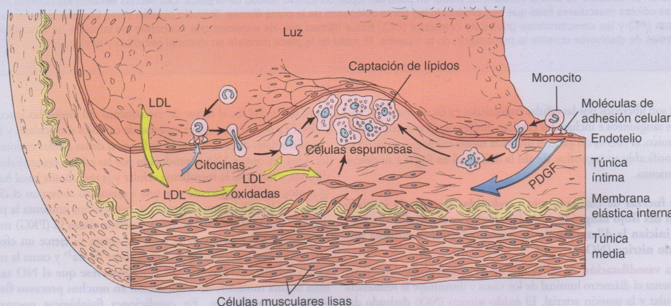


FIGURA F13.1.1 • Diagrama esquemático de las interacciones celulares en la formación de una placa ateromatosa. Las células endoteliales expresan moléculas de adhesión celular que inician la migración de monocitos a través del endotelio. El factor de crecimiento derivado de plaquetas (*PDGF*) y otros factores de crecimiento (*flecha azul*) liberados por las células endoteliales estimulan la migración de las células musculares lisas desde la túnica media hacia la túnica íntima. En la túnica íntima las células musculares lisas producen gran cantidad de matriz extracelular (proteoglucanos, colágeno) que incrementan el espesor de esta túnica vascular. Las células espumosas derivadas tanto de macrófagos como de células musculares lisas acumulan LDL, que atraviesan la barrera endotelial (*flechas amarillas*) y son oxidadas por radicales libres producidos por las células endoteliales.

(*Continúa*)

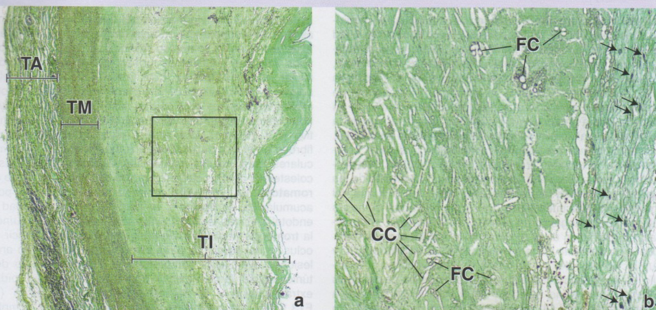


FIGURA F13.1.2 • Microfotografías de una lesión ateromatosa. a. Esta muestra proviene de una aorta humana y se ha teñido con la técnica tricrómica de Masson. La lesión, que recibe el nombre de *placa fibrosa*, consiste en fibras del tejido conjuntivo, células musculares lisas, macrófagos que han fagocitado lípidos (células espumosas) y material necrótico. Ocupa el sitio de la túnica íntima (*TI*), cuyo espesor ha aumentado mucho. *TM*, túnica media; *TA*, túnica adventicia. 40 ×. **b.** Aumento mayor de la región incluida en el recuadro de **a**. A la derecha es visible un poco del tejido conjuntivo fibroso de la placa. Las flechas señalan los núcleos de las células musculares lisas que han producido las fibras colágenas de la placa fibrosa. También pueden verse las células espumosas (*FC*) y las características grietas de colesterol (*CC*). Estas últimas son los espacios que ocupaban los cristales de colesterol antes de disolverse durante la preparación de la muestra. El resto de la placa consiste en material necrótico y lípidos. 240 ×.

que son liberados por las células endoteliales en las arterias, los capilares sanguíneos e incluso los capilares linfáticos. Como compuesto químico, el NO es un gas con una vida media fisiológica muy breve cuantificable en segundos; de ahí la dificultad en llegar a su descubrimiento.

Las fuerzas de cizallamiento producidas durante la interacción del flujo sanguíneo con las células endoteliales vasculares inician la dilatación de los vasos sanguíneos causada por óxido nítrico (NO).

La **vasodilatación** (la relajación de las células musculares lisas) aumenta el diámetro luminal de los vasos y disminuye la resistencia vascular y la tensión arterial. El **óxido nítrico (NO)** derivado del endotelio es uno de varios reguladores decisivos de la homeostasis cardiovascular. Este compuesto regula el diámetro del vaso sanguíneo, inhibe la adhesión de los monocitos a las células endoteliales disfuncionales y mantiene un medio antiproliferativo y antiapoptósico en la pared vascular. El NO es un gas vasodilatador endógeno que es sintetizado en forma continua en las células endoteliales por la **óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS)**. Esta enzima dependiente de Ca^{2+} cataliza la oxidación de L-arginina y actúa a través de la cascada de transmisión de señales mediada por proteínas G. Las células endoteliales están sometidas de modo constante a **fuerzas de cizallamiento**, la fuerza de arrastre generada por el flujo sanguíneo. Las fuerzas de cizalla aumentan la síntesis de un poderoso estimulante de la eNOS, el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y desencadena gran variedad de cambios moleculares y físicos adicionales de la estructura y la función de las células endoteliales. Una vez que el NO es producido por las células endoteliales se difunde a través de la membrana celular y la membrana basal hacia la túnica media subyacente y se une a guanilato ciclasa en el citoplasma de las células musculares lisas. Esta enzima aumenta la producción de cGMP, el cual activa la proteína cinasa G (PKG) muscular lisa. La activación de la proteína cinasa G ejerce un efecto negativo sobre la concentración intracelular de Ca^{2+} y causa la relajación del músculo liso (Fig. 13.12). **Obsérvese que el NO también es una molécula de señalización en muchos procesos fisiológicos y patológicos. En condiciones fisiológicas normales actúa como agente antiinflamatorio, aunque su producción excesiva induce inflamación. El NO también participa en reacciones inmunológicas (estimula los macrófagos para que liberen gran cantidad de NO), es un neurotransmisor potente en el sistema nervioso y contribuye a la regulación de la apoptosis. La patogenia de los trastornos inflamatorios de las articulaciones, el intestino y los pulmones está vinculada con la producción excesiva local de NO. En época reciente se han utilizado inhibidores del NO para tratar enfermedades inflamatorias.**

El **estrés metabólico** en las células endoteliales también contribuye a la relajación del músculo liso. Los factores de relajación derivados del endotelio incluyen la **prostaciclina (PGI_2)**, que además

CUADRO 13.2 Reseña de las propiedades y las funciones de las células endoteliales

Propiedades principales	Funciones asociadas	Moléculas activas que intervienen
Mantenimiento de una barrera de permeabilidad selectiva	Difusión simple Transporte activo Pinocitosis Endocitosis mediada por receptores	Oxígeno, dióxido de carbono Glucosa, aminoácidos, electrolitos Agua, moléculas pequeñas, proteínas solubles LDL, colesterol, transferrina, factores de crecimiento, anticuerpos, complejos MHC
Mantenimiento de una barrera no trombógena	Secreción de anticoagulantes Secreción de agentes antitrombógenos Secreción de agentes protrombógenos	Trombomodulina Prostaciclina (PGI_2), activador del plasminógeno de los tejidos (TPA), antitrombina III, heparina Tromboplastina de los tejidos, factor von Willebrand, inhibidor del activador del plasminógeno
Modulación del flujo sanguíneo y de la resistencia vascular	Secreción de vasoconstrictores Secreción de vasodilatadores	Endotelina, enzima convertidora de angiotensina (ACE) Factor de relajación derivado del endotelio (EDRF)/óxido nítrico (NO), prostaciclina
Regulación de la proliferación celular	Secreción de factores estimulantes del crecimiento Secreción de factores inhibidores del crecimiento	Factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factores estimulantes de colonias hematopoyéticas (GM-CSF, G-CSF, M-CSF) Heparina, factor de crecimiento transformador β (TGF-β)
Regulación de las respuestas inmunitarias	Regulación de la migración de los leucocitos por la expresión de moléculas de adhesión Regulación de las funciones inmunitarias	Selectinas, integrinas, moléculas marcadoras CD Interleucinas (IL-1, IL-6, IL-8), moléculas del MHC
Mantenimiento de la matriz extracelular	Síntesis de lámina basal Síntesis de glucocáliz	Colágeno tipo IV, laminina Proteoglucanos
Participación en el metabolismo de las lipoproteínas y el colesterol	Producción de radicales libres Oxidación de LDL	Especies reactivas del oxígeno (ROS), LDL, VLDL

Modificado de Cotran S, Kumar V, Collins T, Robbins SL. Robbins Pathologic Basis of Disease. Philadelphia: WB Saunders; 1999.

de relajar el músculo liso es un potente inhibidor de la agregación plaquetaria. La PGI_2 se une a receptores de las células musculares lisas, estimula la proteína cinasa A (PKA, proteína cinasa activada por cAMP), la cual a su vez fosforila la cinasa de las cadenas ligeras de la miosina (MLCK) e impide la activación del complejo calcio-calmodulina. Este tipo de relajación ocurre sin cambios de la concentración intracelular de Ca^{2+}. El **factor hiperpolarizante derivado del endotelio (EDHF)** es otro factor de relajación sintetizado en el endotelio que actúa sobre canales de potasio dependientes de Ca^{2+} para causar hiperpolarización de las células musculares lisas y su relajación (véase la Fig. 13.12).

Las endotelinas producidas por las células endoteliales vasculares desempeñan un papel importante tanto en los mecanismos fisiológicos como en los mecanismos patológicos del sistema circulatorio.

La **vasoconstricción** (contracción del músculo liso en la túnica media de las arterias pequeñas y las arteriolas) reduce el diámetro de la luz de estos vasos y aumenta la **resistencia vascular**. La vasoconstricción conduce a un aumento de la tensión arterial. Antes se creía que la vasoconstricción era inducida principalmente por impulsos nerviosos u hormonas circulantes. Hoy se sabe que los factores derivados del endotelio cumplen una función importante en los mecanismos fisiológicos y patológicos del sistema circulatorio. Los miembros de la **familia de la endotelinas** de péptidos de 21 aminoácidos producidos por las células endoteliales vasculares son los vasoconstrictores más potentes. La familia se compone de tres miembros: **endotelina 1 (ET-1)**, **endotelina 2 (ET-2)** y **endotelina 3 (ET-3)**. Las endotelinas actúan sobre todo como agentes paracrinos y autocrinos y se unen a sus propios receptores en las células endoteliales y las células musculares lisas vasculares (Fig. 13.13). La ET-1 es el agente vasoconstrictor natural más poderoso que interacciona con su receptor ET_A en el músculo liso vascular. Los niveles altos de expresión del gen de la ET-1 se asocian con muchas enfermedades que en parte son causadas por vasoconstricción sostenida inducida por el endotelio. Entre estas enfermedades se encuentran la **hipertensión arterial sistémica** (véase el Recuadro 13.2), la hipertensión pulmonar, la aterosclerosis, la insuficiencia cardíaca congestiva, la miocardiopatía idiopática y la insuficiencia renal. Cabe destacar que el veneno de *Atractaspis engaddensis* (víbora topo, áspid cavador israelí) contiene **sarafotoxina**, una proteína muy tóxica que muestra un grado muy alto de homolo-

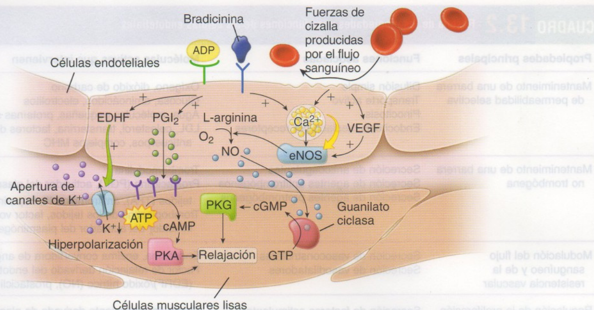


FIGURA 13.12 • **Mecanismos moleculares de la vasodilatación.** La relajación de las células musculares lisas en la pared del vaso sanguíneo causa un aumento de su diámetro y una disminución de la resistencia vascular y de la tensión arterial sistémica. El óxido nítrico (*NO*) producido en las células del endotelio por la óxido nítrico sintetasa endotelial (*eNOS*) es una molécula importante que regula la relajación del músculo liso vascular. Otras moléculas son el ADP, el factor de crecimiento del endotelio vascular (*VEGF*), la bradicinina, la prostaciclina (*PGI_2*) y el factor hiperpolarizante derivado del endotelio (*EDHF*). Las fuerzas de cizallamiento producidas entre los eritrocitos y las células endoteliales, y también el VEGF, activan la eNOS, lo cual aumenta la síntesis de NO. Cuando se ha producido, el NO se difunde hasta las células musculares lisas subyacentes y, por medio de la acción de la guanilato ciclasa, activa la síntesis de cGMP, el cual a su vez activa las vías metabólicas de la proteína cinasa G (proteína cinasa dependiente de cGMP, *PKG*), cuya consecuencia es la relajación del músculo liso. El estrés metabólico de las células endoteliales causado por el aumento de la concentración de ADP o PGI_2 estimula las vías metabólicas de la proteína cinasa A (proteína cinasa activada por cAMP, *PKA*) en el músculo liso y esto conduce a su relajación. Además, el EDHF abre los canales de potasio y produce la hiperpolarización de la membrana de las células musculares lisas, lo cual conduce adicionalmente a su relajación (basado en Noble A, Johnson R, Thomas A, Bass P. The Cardiovascular System. London, New York: Churchill Livingstone; 2005).

gía de secuencia con la ET-1. Después de que se introduce en la circulación se une a receptores ET_A y produce una vasoconstricción coronaria intensa que pone en peligro la vida. Esto es llamativo porque la endotelina es un compuesto natural del sistema vascular humano, mientras que la sarafotoxina es una toxina en el veneno de serpiente. Los otros vasoconstrictores derivados del endotelio comprenden el **tromboxano A_2** y la **prostaglandina H_2**. El tromboxano A_2 se sintetiza a partir de la prostaglandina H_2. Además, la disminución del ritmo de síntesis de NO o la inactivación del NO por el anión superóxido (O_2^-) tiene un efecto estimulante sobre la contracción del músculo liso (véase la Fig. 13.13).

■ ARTERIAS

Por tradición, las arterias se clasifican en tres tipos según su tamaño y según las características de la túnica media:

- **Arterias grandes** o **elásticas**, como la aorta y las arterias pulmonares, que conducen la sangre del corazón al circuito sistémico y al circuito pulmonar, respectivamente (véase la Fig. 13.2). Sus ramas principales –tronco braquiocefálico, carótida común, subclavia e ilíaca común– también se clasifican como arterias elásticas.
- **Arterias medianas** o **musculares** (la mayoría de las arterias que tienen “nombre”), que no pueden distinguirse en forma clara de las arterias elásticas. Algunas de estas arterias son difíciles de clasificar porque tienen características intermedias entre las de los dos tipos.
- **Arterias pequeñas** y **arteriolas**, que se distinguen una de otra por la cantidad de capas de células musculares lisas en la túnica media. Por definición, las arteriolas sólo poseen una capa o dos y las arterias pequeñas pueden tener hasta ocho capas de células musculares lisas en su túnica media.

Arterias grandes (arterias elásticas)

Las arterias elásticas tienen capas múltiples de láminas elásticas en sus paredes.

Desde un punto de vista funcional, las **arterias elásticas** sirven principalmente como vías de conducción en las cuales el movimiento continuo y uniforme de la sangre está facilitado por los fenómenos que se describen a continuación. Los ventrículos del corazón bombean la sangre hacia las arterias elásticas durante la **sístole** (la fase de contracción del ciclo cardíaco). La presión generada por la contracción de los ventrículos empuja la sangre a través de las arterias elásticas y a lo largo del árbol arterial. Al mismo tiempo, también hace que la pared de las grandes arterias elásticas se distienda. La distensión es limitada por la red de fibras colágenas de las túnicas media y adventicia (Fig. 13.14). Durante la **diástole** (la fase

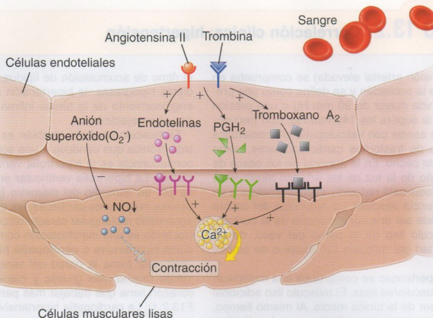


FIGURA 13.13 • Mecanismos moleculares de la vasoconstricción. La contracción del músculo liso en un vaso sanguíneo (vasoconstricción) disminuye su diámetro y aumenta la resistencia vascular, lo cual conduce a un aumento de la tensión arterial sistémica. La unión de la angiotensina II y la trombina a las células endoteliales vasculares estimula la síntesis de factores derivados del endotelio que regulan la contracción del músculo liso. Entre estos factores se encuentran las endotelinas (la familia de vasoconstrictores más potentes), la prostaglandina H_2 (*PGH_2*) y su derivado, el tromboxano A_2. Estos agentes se unen a sus propios receptores en la membrana de las células musculares lisas, lo cual causa una entrada de Ca^{2+} y un aumento en la liberación del Ca^{2+} almacenado intracelularmente en el retículo endoplasmático liso. La disminución del ritmo de producción de óxido nítrico (*NO*), que es un vasodilatador poderoso, o la inactivación del NO por el anión superóxido (*O_2^-*) tiene un efecto estimulante sobre la contracción del músculo liso (basado en Noble A, Johnson R, Thomas A, Bass P. The Cardiovascular System. London, New York: Churchill Livingstone; 2005).

de relajación del ciclo cardíaco), cuando el corazón no genera presión, el retroceso elástico de la pared arterial distendida actúa para mantener la tensión arterial y el flujo sanguíneo dentro de los vasos. El retroceso elástico inicial empuja la sangre tanto hacia adelante (la aleja del corazón) como hacia atrás (la retorna hacia el corazón). El flujo sanguíneo retrógrado (hacia el corazón) determina el cierre de las válvulas aórtica y pulmonar. El retroceso elástico prolongado mantiene el flujo anterógrado continuo que aleja la sangre del corazón.

La túnica íntima de la arteria elástica se compone de un endotelio, tejido conjuntivo subendotelial y una membrana elástica interna no conspicua.

La túnica íntima de las arterias elásticas es relativamente gruesa y consiste en lo siguiente:

- **Endotelio de revestimiento** con su **lámina basal**. Las células son típicamente planas y alargadas y sus ejes mayores están orientados paralelos a la dirección del flujo sanguíneo en la arteria (Fig. 13.15). Para formar la lámina epitelial las células están unidas por *zonulae occludentes* y uniones de hendidura (nexos) (Fig. 13.16). Las células endoteliales poseen en su citoplasma inclusiones bastoniformes llamadas **cuerpos de Weibel-Palade**. Estas inclusiones endoteliales específicas son estructuras electrodensas que contienen el **factor de von Willebrand** y **selectina P**. El factor de von Willebrand es una glucoproteína sintetizada por las células endoteliales arteriales. Cuando se secreta hacia la sangre, se une al **factor VIII de la coagulación** y cumple una función importante en la adhesión de las plaquetas al sitio de una lesión endotelial. **Los anticuerpos contra el factor de von Willebrand suelen usarse como marcadores inmunohistoquímicos para la identificación de los tumores derivados del endotelio.** La **selectina P** es una molécula de adhesión celular que interviene en el mecanismo de reconocimiento neutrófilo-célula endotelial. Inicia la migración de los neutrófilos desde la sangre hasta su sitio de acción en el tejido conjuntivo.
- **Capa subendotelial** de tejido conjuntivo, que en las arterias elásticas más grandes contiene tanto fibras colágenas como fibras elásticas. El tipo celular principal en esta capa es la célula muscular lisa. Esta célula es contráctil y secreta sustancia fundamental extracelular, y también fibras colágenas y elásticas. También puede haber macrófagos ocasionales.
- **Membrana (lámina) elástica interna**, que en las arterias elásticas no se distingue con claridad porque es una de las muchas láminas elásticas en la pared del vaso. Suele identificarse sólo porque es la lámina elástica más interna de la pared arterial.

Las células endoteliales participan en la integridad estructural y funcional de la pared vascular.

Las **células endoteliales** no sólo proveen una barrera física entre la sangre circulante y los tejidos subendoteliales sino que también producen **agentes vasoactivos** que causan la contracción y la relajación del músculo liso vascular subyacente. Las múltiples funciones del revestimiento endotelial de los vasos sanguíneos se describen en detalle al comienzo de este capítulo (véase la p. 409).

• RECUADRO 13.2 Correlación clínica: hipertensión

La **hipertensión** (tensión arterial elevada) se comprueba en alrededor del 25% de la población y se define como una presión diastólica sostenida mayor de 90 mm Hg o una presión sistólica sostenida que supera los 140 mm Hg. Con frecuencia la hipertensión se asocia con vasculopatía aterosclerótica y con un alto riesgo de trastornos cardiovasculares, como apoplejías y angina de pecho. En la mayoría de los casos de hipertensión el tamaño de la luz de las arterias musculares pequeñas y las arteriolas está reducido, lo cual conduce a un aumento de la resistencia vascular. La reducción del calibre vascular también puede ser una consecuencia de la contracción activa del músculo liso de la pared del vaso, de un aumento de la cantidad del músculo liso mural o de ambos fenómenos.

En las personas hipertensas se comprueba una multiplicación de las células musculares lisas. El músculo liso adicional aumenta así el espesor de la túnica media. Al mismo tiempo, algunas de las células musculares lisas acumulan lípidos. Ésta es una de las razones por las que la hipertensión es un factor de riesgo de aterosclerosis importante. En los animales alimentados con grasas abundantes, la hipertensión acelera el ritmo de acumulación de lípidos en la pared vascular. Con dietas hipograsas, la hipertensión aumenta la proporción de engrosamiento de la túnica íntima que ocurre naturalmente con el envejecimiento.

El músculo cardíaco también es afectado por la hipertensión crónica que conduce a una sobrecarga de presión, cuya consecuencia es la hipertrofia ventricular izquierda compensadora. La hipertrofia ventricular en este trastorno es causada por un aumento del diámetro (no de la cantidad) de las células musculares cardíacas, las cuales contienen un núcleo agrandado rectangular característico. La hipertrofia ventricular izquierda es una manifestación común de la enfermedad cardíaca hipertensiva o **cardiopatía hipertensiva**. La hipertrofia ventricular torna la pared del ventrículo izquierdo uniformemente mucho más gruesa y menos elástica, por lo que el corazón tiene que trabajar más para bombear la sangre (Fig. F13.2.1). La cardiopatía hipertensiva no tratada conduce a la insuficiencia cardíaca. Estudios recientes han demostrado, sin embargo, que la reducción prolongada de la tensión arterial en los pacientes con hipertrofia ventricular por hipertensión crónica puede, en efecto, reducir el grado de hipertrofia.

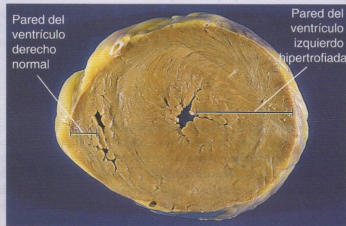


FIGURA F13.2.1 • Corte horizontal de un corazón con hipertrofia ventricular izquierda. Esta fotografía muestra un corte transversal de los ventrículos del corazón de un paciente con hipertensión crónica. Las paredes del ventrículo izquierdo tienen un engrosamiento concéntrico que ha resultado en una disminución del diámetro de la cavidad. Obsérvese la pared del ventrículo derecho, que tiene dimensiones normales (Rubin R, Strayer DS. Rubin's Pathology. 5th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. Reproducido con autorización).

La túnica media de las arterias elásticas consiste en capas múltiples de células musculares lisas separadas por láminas elásticas.

La **túnica media** es la más gruesa de las tres capas de las arterias elásticas y se compone de lo siguiente:

- **Elastina** en la forma de láminas fenestradas entre las capas de células musculares. Estas láminas adoptan una disposición concéntrica (Figs. 13.17a, 13.14 y Lámina 33, p. 434). Como ya se mencionó, las fenestraciones en las láminas facilitan la difusión de sustancias dentro de la pared arterial. La cantidad y el espesor de las láminas están relacionados con la tensión arterial y la edad. Al nacimiento, la aorta no tiene casi ninguna lámina elástica, pero en el adulto hay entre 40 y 70 de estas láminas. **En las personas con hipertensión arterial aumenta tanto la cantidad como el espesor de las láminas elásticas.**
- **Células musculares lisas** distribuidas en capas. Las células musculares lisas describen una espiral de poca pendiente en relación con el eje longitudinal del vaso; por consiguiente, en los cortes transversales de la arteria aparecen con una distribución circular. Estas células son fusiformes y tienen un núcleo alargado. Están rodeadas por una lámina externa (basal) excepto en donde se unen por nexos (uniones de hendidura). **En la túnica media no hay fibroblastos.** Las células musculares lisas sintetizan el colágeno, la elastina y las demás moléculas de la matriz extracelular. **Además, en respuesta a factores de crecimiento (p. ej., PDGF, FGF) producidos por las células endoteliales, las células musculares lisas pueden proliferar y migrar hacia la túnica íntima contigua. Esta característica es importante en la reparación normal de la pared vascular, y también en procesos patológicos similares a los que ocurren en la aterosclerosis.**

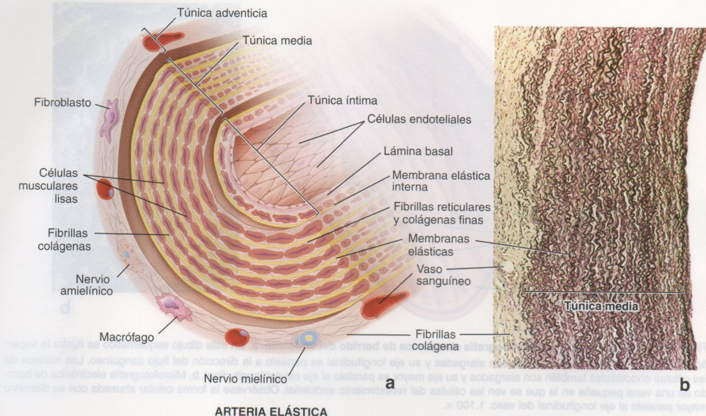


FIGURA 13.14 • **Diagrama y microfotografía de una arteria elástica. a.** Este diagrama esquemático de una arteria elástica típica muestra sus componentes celulares y extracelulares. Obsérvese la organización de las células musculares lisas y la distribución de las membranas elásticas. La membrana elástica interna no está bien definida y corresponde a la membrana elástica más interna de la pared arterial. **b.** Esta microfotografía muestra con poco aumento un corte de la pared de la aorta humana teñida con la técnica de resorcina-fucsina de Weigert para ver las membranas elásticas entremezcladas con las células musculares lisas de la túnica media. En la foto sólo se ha rotulado la túnica media, que de las tres capas de las arterias elásticas es la más gruesa. Obsérvese que en la túnica adventicia hay fibras elásticas, fibrillas colágenas y vasos sanguíneos. 48 ×.

- **Fibras colágenas** y **sustancia amorfa** (proteoglucanos), que son sintetizadas y secretadas por las células musculares lisas.

La túnica adventicia en la arteria elástica es una capa de tejido conjuntivo relativamente delgada.

En las arterias elásticas la túnica adventicia suele tener menos de la mitad del espesor de la túnica media y se compone de lo siguiente:

- **Fibras colágenas** y **fibras elásticas**, estas últimas en la forma de una red fibrilar laxa (pero no láminas) que está menos organizada que la de la túnica media. Las fibras colágenas contribuyen a impedir la distensión de la pared arterial más allá de los límites fisiológicos durante la sístole del ciclo cardíaco.
- **Fibroblastos** y **macrófagos**, las células principales de la túnica adventicia.
- **Vasos sanguíneos** (*vasa vasorum*) y **nervios** (*nervi vascularis*). Los *vasa vasorum* (en latín, vasos de los vasos) comprenden arterias y venas semejantes a las del sistema vascular general. Las primeras proveen sustancias nutritivas a la porción externa de la pared vascular, mientras que las segundas eliminan los productos de desecho. Las ramas de los *vasa vasorum* pueden penetrar parcialmente la túnica media. La porción interna de la pared recibe los nutrientes desde la luz del vaso. El impacto hemodinámico (p. ej., hipertensión) sobre la función de los *vasa vasorum* desempeñaría un papel en la patogenia de las placas ateromatosas.

Arterias medianas (arterias musculares)

Las arterias musculares tienen más músculo liso y menos elastina en la túnica media que las arterias elásticas.

Por lo general, en la región de transición entre las arterias elásticas y las arterias musculares grandes la cantidad de material elástico disminuye y las células musculares lisas se convierten en el componente predominante de la túnica media (Fig. 13.18 y Lámina 34, p. 436). Además, se torna visible una **membrana elástica interna** prominente, lo cual ayuda a distinguir las arterias musculares de las arterias elásticas. En muchos casos también se puede reconocer una **membrana elástica externa**.

La túnica íntima es más delgada en las arterias musculares y contiene una membrana elástica interna prominente.

La **túnica íntima** es relativamente más delgada en las arterias musculares que en las arterias elásticas y consiste en un revestimiento endotelial con su lámina basal, una capa subendotelial delgada de tejido conjuntivo y una **membrana elástica interna** prominente. En algunas arterias musculares la capa subendotelial es tan esca-

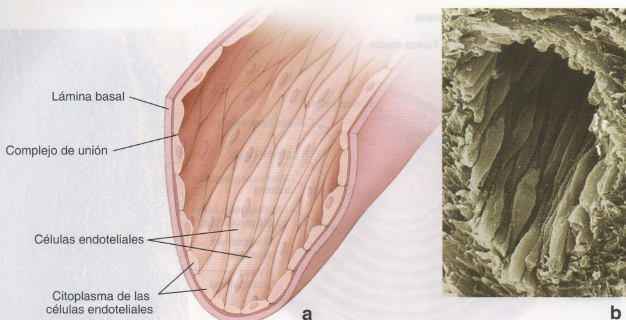


FIGURA 13.15 • **Diagrama y microfotografía electrónica de barrido del endotelio. a.** En este dibujo esquemático se ilustra la superficie luminal del endotelio. Las células son alargadas y su eje longitudinal es paralelo a la dirección del flujo sanguíneo. Los núcleos de las células endoteliales también son alargados y su eje mayor es paralelo al eje celular longitudinal. **b.** Microfotografía electrónica de barrido de una vena pequeña en la que se ven las células del revestimiento endotelial. Obsérvese la forma celular ahusada con su diámetro mayor paralelo al eje longitudinal del vaso. 1.100 ×.

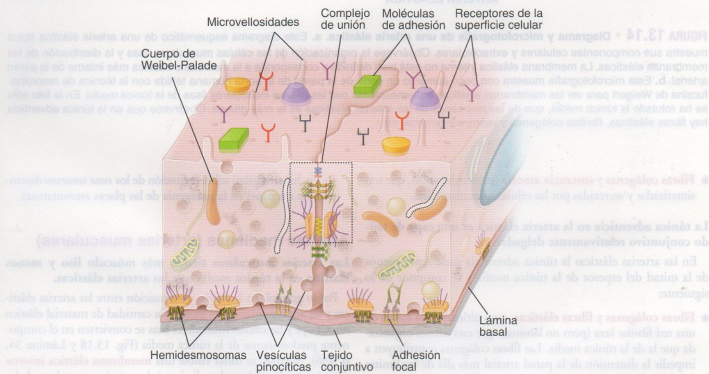
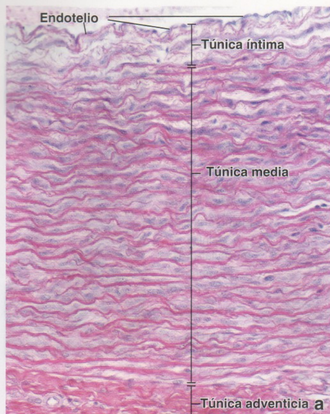


FIGURA 13.16 • **Diagrama que ilustra parte de dos células endoteliales contiguas.** En este dibujo se ilustran las uniones célula-célula y célula-matriz extracelular que establecen las células endoteliales. El complejo de unión en la membrana celular lateral cerca de la superficie luminal (*rectángulo en línea de puntos*) comprende la *zonula occludens*, la *zonula adherens* y desmosomas. El primer componente corresponde a una de unión célula-célula que mantiene una barrera de permeabilidad selectiva. Los otros dos componentes son uniones de adherencia. Las uniones de comunicación célula-célula están representadas por los nexos, también llamados uniones de hendidura (aquí se ilustra uno *en verde*). Las uniones de adherencia en la membrana celular basal (uniones célula-matriz extracelular) corresponden a los hemidesmosomas y las adhesiones focales. Obsérvense la organización del citoplasma y las inclusiones citoplasmáticas, los cuerpos de Weibel-Palade, que son una característica de las células endoteliales. En la célula de la izquierda las vesículas pinocíticas se han dibujado de manera que delatan su trayecto desde la luz del vaso sanguíneo hacia la membrana celular basal o hacia la membrana celular lateral, como lo indican las *flechas en las líneas de puntos*. Diversas sustancias marcadoras se han utilizado para rastrear el trayecto de las vesículas pinocíticas a través de la célula endotelial. La superficie luminal de las células endoteliales expresa una gran variedad de receptores superficiales.



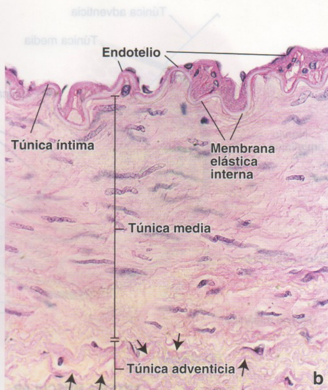


FIGURA 13.17 • Microfotografías de la pared de una arteria elástica y de una arteria muscular. a. Ésta es una microfotografía de un corte transversal de una aorta humana teñido con resorcina-fucsina para demostrar el material elástico. Se pueden identificar tres capas: la túnica íntima, la túnica media y la túnica adventicia. La túnica íntima consiste en un revestimiento de células endoteliales que se apoya sobre una fina capa de tejido conjuntivo con células musculares lisas, macrófagos ocasionales y fibras colágenas y elásticas. El límite entre esta túnica y el tejido contiguo, es decir la túnica media, no es nítido. La túnica media contiene una abundancia de células musculares lisas (obsérvense los núcleos teñidos de azul) y gran cantidad de membranas elásticas fenestradas (las láminas onduladas rojas). La túnica adventicia, que es la capa más externa, carece de membranas elásticas, se compone en su mayor parte de tejido conjuntivo y contiene los vasos sanguíneos y nervios que irrigan e inervan, respectivamente, la pared de la aorta. 300 ×. **b.** Microfotografía de un corte transversal de la pared de una arteria muscular teñido con H-E. Aquí se ve que la pared de la arteria muscular también está dividida en las mismas tres capas que las de la arteria elástica. La túnica íntima consiste en un revestimiento endotelial, una pequeña cantidad de tejido conjuntivo y la membrana elástica interna. Esta estructura tiene un aspecto ondulado cuando el vaso está contraído y es muy refráctil. La constricción vascular también determina que los núcleos de las células endoteliales se vean redondeados. La túnica media está compuesta principalmente por células musculares lisas de disposición circular y fibras colágenas y elásticas. Los núcleos de las células musculares lisas, cuando éstas se han contraído, adquieren un aspecto de tirabuzón. La túnica adventicia consiste sobre todo en tejido conjuntivo. En este vaso no se ve una membrana elástica externa bien definida, pero sí son obvias varias siluetas de material elástico (flechas). 360 ×.

sa que la lámina basal y el endotelio parece que entran en contacto con la membrana elástica interna. En los cortes histológicos la membrana elástica interna suele aparecer como una estructura ondulada bien definida por la contracción del músculo liso (Fig. 13.17b).

El espesor de la túnica íntima varía con la edad y otros factores. En los niños pequeños es muy delgada. En las arterias musculares de los adultos jóvenes la túnica íntima comprende alrededor de una sexta parte del espesor total de la pared vascular. En los adultos de más edad la túnica íntima puede estar expandida por depósitos de lípidos, a menudo en la forma de "estrías lipídicas" irregulares.

La túnica media de las arterias musculares está compuesta casi en su totalidad por tejido muscular liso con poco material elástico.

La **túnica media** de las arterias musculares consiste en células musculares lisas entre fibras colágenas y una cantidad relativamente escasa de material elástico. En la pared arterial las células musculares lisas se disponen en forma de espiral. Su contracción contribuye a mantener la tensión arterial. En esta capa, como en las arterias elásticas, **no hay fibroblastos**. Las células musculares lisas poseen una lámina externa (basal) excepto a la altura de las uniones de hendidura (nexos) y producen el colágeno, la elastina y la sustancia fundamental de la matriz extracelular.

La túnica adventicia de las arterias musculares es relativamente gruesa y con frecuencia está separada de la túnica media por una membrana elástica externa reconocible.

La **túnica adventicia** de las arterias musculares está compuesta por fibroblastos, fibras colágenas, fibras elásticas y, en algunos vasos, adipocitos diseminados. En comparación con la de las arterias elásticas, la túnica adventicia de las arterias musculares es relativamente gruesa, más o menos del mismo espesor que la túnica media. Las

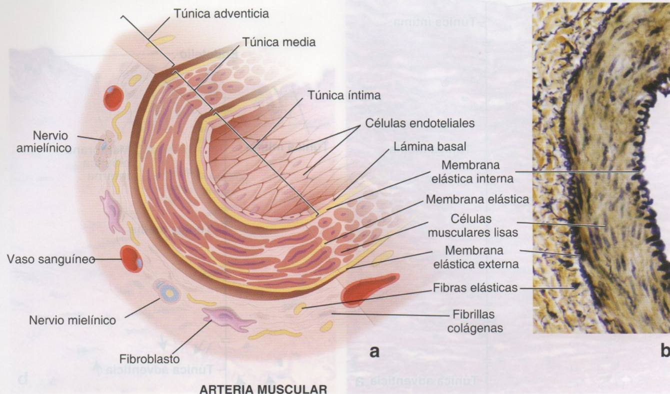


FIGURA 13.18 • **Diagrama y microfotografía de una arteria muscular. a.** En este diagrama esquemático de una arteria muscular se señalan los componentes celulares y extracelulares. Obsérvense la distribución de los componentes celulares en las tres túnicas y la ubicación de las membranas elásticas externa e interna. **b.** En esta microfotografía de un corte transversal de una arteria muscular teñido con la técnica de resorcina-fucsina de Weigert para elastina nótense las dos capas nítidas de tejido elástico: una capa interna de aspecto ondulado correspondiente a la membrana elástica interna y una capa externa bien definida correspondiente a la membrana elástica externa. La túnica media, relativamente gruesa, encerrada por las membranas elásticas interna y externa consiste sobre todo en células musculares lisas de distribución circular, colágeno y fibras elásticas finas. En este preparado la túnica íntima no se distingue; la túnica adventicia está bien definida y se compone principalmente de tejido conjuntivo con fibras colágenas y elásticas. 175 ×.

fibras colágenas son el componente extracelular principal. Sin embargo, con frecuencia hay una concentración de material elástico justo en el límite con la túnica media que, como tal, forma la **membrana elástica externa**. En la túnica adventicia discurren nervios y vasos de pequeño calibre que emiten ramas que penetran en la túnica media de las arterias musculares grandes (*vasa vasorum* y *nervi vascularis*).

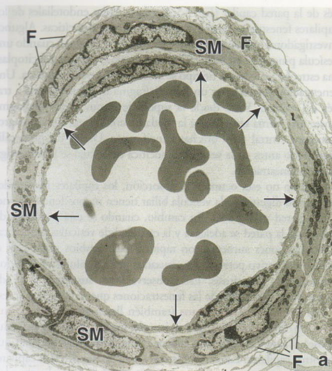
Arterias pequeñas y arteriolas

Las arterias pequeñas y las arteriolas se distinguen unas de otras por la cantidad de capas de células musculares lisas en la túnica media.

Como se mencionó antes, las **arteriolas** tienen sólo una o dos capas de células musculares lisas en su túnica media y una arteria pequeña puede tener hasta ocho capas (Fig. 13.19 y Lámina 35, p. 438). Es típico que la túnica íntima de una arteria pequeña tenga una membrana elástica interna, mientras que en una arteriola esta membrana puede estar presente o no. El endotelio de ambas en esencia es semejante al de otras arterias, excepto que con el microscopio electrónico pueden verse uniones de hendidura (nexos) entre las células endoteliales y las células musculares lisas de la túnica media. Por último, la túnica adventicia es una delgada vaina conjuntiva mal definida que se confunde con el tejido conjuntivo en el que transcurren estos vasos.

Las arteriolas controlan el flujo sanguíneo hacia las redes capilares por contracción de las células musculares lisas.

Las **arteriolas** sirven como reguladores del flujo hacia los lechos capilares. En la relación normal entre una arteriola y una red capilar, la contracción del músculo liso en la pared de la arteriola aumenta la **resistencia vascular** y reduce o bloquea la entrada de sangre en los capilares. El engrosamiento leve del músculo liso en el origen de un lecho capilar que está en conexión con una arteriola recibe el nombre de **esfínter precapilar**. La mayor parte de las arteriolas pueden dilatarse del 60 al 100% de su diámetro de reposo y pueden mantener una constricción de hasta el 40% por mucho tiempo. En consecuencia, un gran aumento o una gran disminución de la resistencia vascular ejerce un efecto directo sobre la distribución del flujo sanguíneo y la tensión arterial sistémica. **Esta regulación dirige la sangre hacia donde más se necesita. Por ejemplo, durante el ejercicio físico intenso, como al correr, el flujo sanguíneo hacia el músculo esquelético aumenta por dilatación de las arteriolas y el flujo de sangre hacia los intestinos se reduce por constricción arteriolar. En cambio, luego de la ingesta de una gran cantidad de alimentos ocurre lo contrario.**



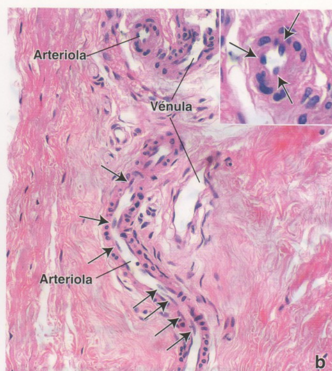


FIGURA 13.19 • Microfotografías electrónica y óptica de arteriolas. a. En esta microfotografía electrónica aparece un corte transversal de una arteriola. La túnica íntima del vaso está compuesta por un endotelio y una capa muy delgada de tejido conjuntivo subendotelial (fibrillas colágenas y sustancia fundamental). Las *flechas* señalan los sitios de unión entre las células endoteliales contiguas. La túnica media consiste en una única capa de células musculares lisas (*SM*). La túnica adventicia se compone de fibrillas colágenas y varias capas de fibroblastos (*F*) con prolongaciones muy adelgazadas. En la luz se ven eritrocitos. 6.000 ×. **b.** Microfotografía óptica de arteriolas y vénulas en la dermis. Una de las arteriolas aparece en corte longitudinal, mientras que la otra se ha seccionado transversalmente. Los núcleos redondeados y ovoides en la pared de la arteriola seccionada a lo largo pertenecen a las células musculares lisas de la túnica media. La forma nuclear redondeada u ovoide indica que estas células se han seccionado en sentido transversal. Los núcleos alargados (flechas) pertenecen a células endoteliales. 320 ×. **Detalle.** Aquí se muestra con más aumento la arteriola en corte transversal. Los núcleos de las células endoteliales sobresalen en la luz (flechas) y su aspecto redondeado es típico de los cortes transversales de estos vasos. Los núcleos de las células musculares lisas de la túnica media aparecen como siluetas alargadas, lo cual delata su distribución circular alrededor de la pared del vaso. 600 ×.

■ CAPILARES

Los capilares son los vasos sanguíneos de diámetro más pequeño; con frecuencia su diámetro es menor que el de un eritrocito.

Los **capilares** forman redes vasculares sanguíneas que permiten que líquidos con gases, metabolitos y productos de desecho atraviesen sus finas paredes. El cuerpo humano tiene alrededor de 80.000 kilómetros de capilares. Cada uno se compone de una capa simple de **células endoteliales** y su **lámina basal**. Las células endoteliales forman un tubo con un tamaño apenas suficiente para permitir el paso de los eritrocitos, uno a la vez. En muchos capilares la luz es tan estrecha que los eritrocitos literalmente se pliegan sobre sí mismos para poder pasar por el vaso (Fig. 13.20). Los eritrocitos circulantes ocupan prácticamente toda la luz capilar, con lo cual se reduce mucho el espacio para la difusión de los gases y los nutrientes entre el capilar y el tejido extravascular. En cortes transversales y con el MET el tubo parece formado sólo por una célula o por porciones de varias células. A causa de sus paredes delgadas y de su asociación física estrecha con células y tejidos de metabolismo activo, los capilares están particularmente bien adaptados para el intercambio de gases y metabolitos entre las células y el torrente sanguíneo. La proporción entre el volumen capilar y la superficie endotelial también favorece el movimiento de sustancias a través de la pared vascular.

Clasificación de los capilares

La estructura de los capilares varía en los diferentes tejidos y órganos. Según su morfología se describen **tres tipos de capilares**: capilares continuos, capilares fenestrados y capilares discontinuos.

Los **capilares continuos** son típicos del músculo, los pulmones y el sistema nervioso central (SNC). Con el MET, en los cortes transversales aparecen como dos membranas plasmáticas que encierran una fina banda de citoplasma que a veces incluye el núcleo (Fig. 13.21). En los cortes transversales de los capilares continuos típicos pueden verse uniones ocluyentes, las cuales sólo permiten el paso de moléculas relativamente pequeñas (de menos de 10 kDa) entre las células endoteliales contiguas. Bajo las membranas plasmáticas luminal y basal hay vesículas pinocíticas abundantes. Estas vesículas tienen unos 70 nm de diámetro y participan en el transporte de moléculas grandes entre la luz y el tejido conjuntivo y viceversa.

En algunos capilares continuos y vénulas poscapilares puede haber **pericitos** (que históricamente se conocen como **células de Rouget**) en asociación con el endotelio (véanse las Figs. 13.20 y

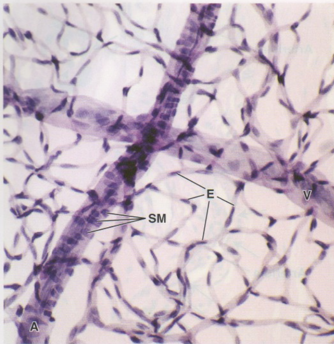


FIGURA 13.20 • Microfotografía de la red capilar de la retina. Esta foto muestra un espécimen motado entero, sin cortar, de capilares de la retina. Luego de una digestión enzimática suave, la retina se extendió sobre un portaobjeto de vidrio, se tiñó con la técnica de PAS (ácido peryódico-reactivo de Schiff) y se sometió a una coloración de contraste con hematoxilina. Una arteria (*A*), en la cual se ve con claridad la capa de células musculares lisas (*SM*) de disposición circular, atraviesa verticalmente la imagen. Una vénula (*V*) cruza la arteria en forma perpendicular. Obsérvese la extensa red de capilares que conecta ambos vasos. En los capilares se ve bien el núcleo de las células endoteliales (*E*). Con este aumento los pericitos son difíciles de discernir. 560 × (gentileza del Sr. Denifield W. Player).

13.21). El pericito, si está presente, rodea en forma estrecha el capilar con sus prolongaciones citoplasmáticas ramificadas y aparece envuelto por una lámina basal que es continua con la del endotelio. Los pericitos son contráctiles y se encuentran bajo el control del NO producido por las células endoteliales. Proveen sustento vascular y promueven la estabilidad de los capilares y las vénulas poscapilares mediante la transmisión de señales físicas y químicas a las células endoteliales vasculares. Desde el punto de vista histológico, los pericitos tienen las características de células madre mesenquimáticas indiferenciadas provistas de un núcleo grande y heterocromático. **Durante el desarrollo embrionario o la angiogénesis (p. ej., en la curación de las heridas), los pericitos pueden dar origen tanto a células endoteliales como a células musculares lisas. Los pericitos participan en forma directa en la patogenia de las enfermedades caracterizadas por el desarrollo de vasos nuevos (p. ej., retinopatía diabética y angiogénesis tumoral). Además, las mitosis descontroladas de los pericitos dan origen al hemangiopericitoma, una neoplasia vascular infrecuente que puede aparecer en cualquier sitio del organismo en donde haya capilares.**

Los **capilares fenestrados** son típicos de las glándulas endocrinas y de los sitios de absorción de líquidos y metabolitos, como la vesícula biliar, los riñones y el tubo digestivo. Se caracterizan por fenestraciones (de 80 a 100 nm de diámetro) que proveen canales a través de la pared capilar (Fig. 13.22). Las células endoteliales de los capilares fenestrados también poseen vesículas pinocíticas. Algunos investigadores opinan que las fenestraciones se originan cuando una vesícula pinocítica en formación ocupa todo el espesor del citoplasma estrecho y al mismo tiempo se abre en la superficie opuesta. Una fenestración puede tener un fino diafragma no membranoso a través del orificio. Visto desde la superficie luminal, este diafragma posee una forma semejante a la rueda de una carreta con un engrosamiento central y 14 brechas cuneiformes. Deriva del glucocáliz englobado antes en la vesícula pinocítica de la cual se habría originado la fenestración.

Cuando no está ocurriendo absorción, los capilares fenestrados en el tubo digestivo y la vesícula biliar tienen menos fenestraciones y una pared más gruesa. En cambio, cuando se está produciendo absorción la pared se adelgaza y la cantidad de vesículas pinocíticas y fenestraciones aumenta con rapidez. Los cambios iónicos en el tejido conjuntivo perivascular, causados por los solutos absorbidos, estimulan la pinocitosis. Estas observaciones sustentan el modo sugerido de formación de las fenestraciones que se comentó antes.

Los **capilares discontinuos** (también llamados **capilares sinusoides** o sólo **sinusoides**) son típicos del hígado, el bazo y la médula ósea. Tienen un diámetro mayor y una forma más irregular que los otros capilares. Las características estructurales de estos capilares varían de un órgano a otro e incluyen células especializadas. Las **células de Kupffer** (macrófagos sinusoidales estrellados) y las **células de Ito** (células estrelladas hepáticas), que almacenan vitamina A, se encuentran en asociación con las células endoteliales de los sinusoides del hígado. En el bazo las células endoteliales tienen una forma ahusada singular y establecen brechas entre las células vecinas; la lámina basal subendotelial puede faltar parcialmente o estar ausente por completo.

Aspectos funcionales de los capilares

Para comprender la función capilar hay que considerar dos puntos importantes, a saber: la **vasomotricidad** (es decir, el flujo sanguíneo capilar) y la extensión o **densidad de la red capilar**. El flujo sanguíneo se controla por medio de señales locales y sistémicas. **En respuesta a los agentes vasodilatadores (p. ej., NO, tensión de O_2 baja) el músculo liso de la pared de las arteriolas se relaja, lo cual conduce a vasodilatación y a un aumento del flujo a través del sistema capilar. La presión dentro de los capilares aumenta y una gran parte del líquido plasmático es impulsado hacia el tejido. Este proceso ocurre en el edema periférico. Los factores locales derivados del endotelio, las señales sistémicas transmitidas por el sistema nervioso autónomo y la noradrenalina liberada por la glándula suprarrenal causan la contracción del músculo liso de las arteriolas (vasoconstricción), cuyo resultado es una disminución del flujo sanguíneo a través del lecho capilar. En esta situación la presión capilar puede disminuir y aumentar mucho la absorción de líquido de los tejidos. Esto ocurre cuando hay disminución del volumen sanguíneo y el proceso puede añadir una cantidad considerable de líquido a la sangre para impedir el shock (choque) hipovolémico.**

La densidad de la red capilar determina la extensión total de la superficie disponible para el intercambio entre la sangre y los demás tejidos. La densidad de capilares está relacionada con la actividad metabólica del tejido. El hígado, los riñones, el músculo cardíaco y el músculo esquelético poseen redes capilares abundantes. El tejido conjuntivo denso tiene una actividad metabólica menor y sus redes capilares son menos extensas.

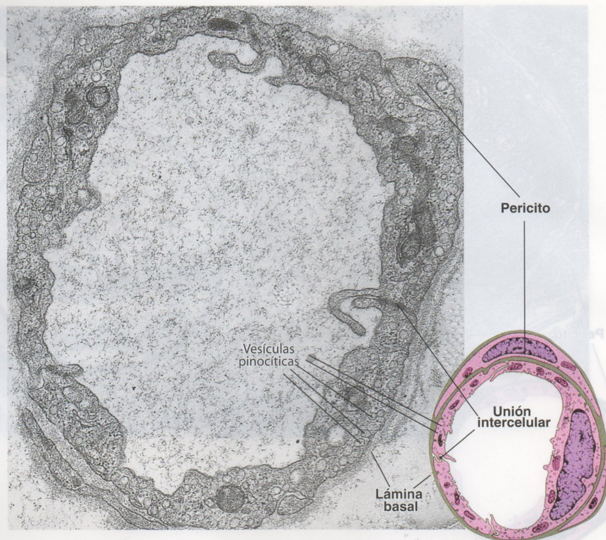


FIGURA 13.21 • **Microfotografía electrónica y diagrama esquemático de un capilar continuo.** Las células endoteliales que forman la pared de un capilar continuo contienen vesículas pinocíticas abundantes. Las uniones entre las células con frecuencia aparecen indicadas por pliegues citoplasmáticos (marginales) que sobresalen en la luz. Los núcleos de las células endoteliales no han quedado incluidos en el plano del corte de esta muestra, pero en el diagrama se ilustra una célula endotelial con su núcleo. De igual manera, en la microfotografía electrónica sólo aparece una pequeña cantidad de citoplasma pericítico carente de núcleo (véanse los *ángulos superior derecho* e *inferior izquierdo* de la foto), pero el pericito del diagrama exhibe su núcleo en el citoplasma. Obsérvese que el citoplasma del pericito está rodeado por lámina basal. 30.000 ×.

ANASTOMOSIS ARTERIOVENOSAS

Las anastomosis arteriovenosas permiten que la sangre saltee los capilares porque proveen rutas directas entre las arterias y las venas.

Por lo general, en un **lecho microvascular** las arterias transportan la sangre hacia los capilares y las venas los drenan. Sin embargo, no toda la sangre pasa necesariamente desde las arterias hacia los capilares y desde ellos hacia las venas. En muchos tejidos hay rutas directas entre las arterias y las venas que desvían la sangre para que no pase por los capilares. Estas rutas se denominan **anastomosis arteriovenosas (AV)** (véase la Fig. 13.11). Las anastomosis AV son comunes en la piel de las puntas de los dedos, en la nariz, en los labios y en el tejido eréctil del pene y del clítoris. La arteriola de las anastomosis AV suele estar enrollada como un solenoide, tiene una capa muscular lisa relativamente gruesa, está encerrada en una cápsula de tejido conjuntivo y posee una inervación abundante. A diferencia de lo que ocurre con los esfínteres precapilares ordinarios, la contracción del músculo liso arteriolar en una anastomosis AV envía sangre a un lecho capilar; la relajación del músculo liso envía la sangre hacia una vénula y saltea el lecho capilar. **Las anastomosis AV intervienen en la termorregulación a la altura de la superficie corporal. El cierre de una anastomosis AV en la piel determina que la sangre circule a través del lecho capilar, lo cual aumenta la pérdida de calor. La apertura de una anastomosis AV en la piel reduce el flujo sanguíneo a los capilares cutáneos, con lo que se conserva el calor corporal. En el tejido eréctil, como el del pene, el cierre de las anastomosis AV dirige el flujo sanguíneo hacia el interior de los cuerpos cavernosos para iniciar la respuesta eréctil.**

Además, vías preferenciales, cuyo segmento proximal recibe el nombre de **metarteriola** (Fig. 13.23), también permiten que un poco de sangre pase en forma más directa desde una arteria hacia una vena. Tanto de las arteriolas como de las metarteriolas surgen

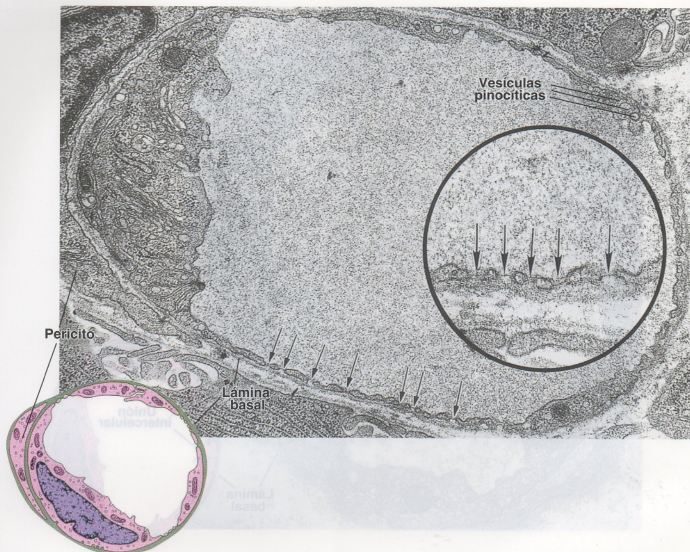


FIGURA 13.22 • **Microfotografía electrónica y diagrama esquemático de un capilar fenestrado.** El citoplasma de las células endoteliales posee muchas fenestraciones (*flechas pequeñas*). En algunas de las regiones más gruesas de la célula endotelial en donde no hay fenestraciones se pueden ver vesículas pinocíticas. En el margen izquierdo de la foto aparece parte de un pericito cuyo núcleo se atisba en el ángulo superior izquierdo de la imagen. 21.500 ×. El **detalle** permite una muy buena vista de las fenestraciones y del diafragma que cierra las aberturas (*flechas grandes*). 55.000 ×.

capilares. Aunque los capilares propiamente dichos no tienen músculo liso en sus paredes, en su sitio de origen arteriolar o metarteriolar hay un esfínter muscular liso llamado **esfínter precapilar**. Estos esfínteres controlan la cantidad de sangre que pasa por el lecho capilar.

■ VENAS

Las túnicas de las venas no están tan bien definidas con las túnicas de las arterias. Por tradición, las venas se clasifican en cuatro tipos según su tamaño:

- **Vénulas**, las cuales se subclasifican adicionalmente en **vénulas poscapilares** y **vénulas musculares**. Reciben la sangre de los capilares y su diámetro mínimo es de 0,1 mm.
- **Venas pequeñas**, que miden menos de 1 mm de diámetro y son la continuación de las vénulas musculares.
- **Venas medianas**, las cuales corresponden a la mayor parte de las venas que tienen nombre. Suelen estar acompañadas por arterias y tienen un diámetro de hasta 10 mm.
- **Venas grandes**, que suelen tener un diámetro superior a 10 mm. Son ejemplos de esta categoría la vena cava superior, la vena cava inferior y la vena porta.

Aunque las venas grandes y medianas poseen tres capas, también llamadas túnica íntima, túnica media y túnica adventicia, estos estratos no tienen límites tan nítidos como ocurre en las arterias. Las venas de mediano y gran calibre suelen transcurrir junto a las arterias de mediano y gran calibre; las arteriolas y las vénulas musculares a veces también viajan juntas, lo cual permite la comparación en los cortes histológicos. De manera típica, las venas tienen paredes más finas que sus arterias acompañantes y la luz de la vena es mayor que la de la arteria. La luz arteriolar suele ser permeable; la de la vénula con frecuencia está colapsada. Muchas venas, en especial las que transportan la sangre en contra de la fuerza de gravedad, como las de los miembros, contienen válvulas que aseguran

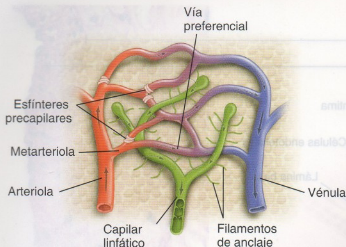


FIGURA 13.23 • **Diagrama de la microcirculación.** Este dibujo esquemático muestra una metarteriola (segmento de inicio de una vía preferencial) que da origen a capilares. Los esfínteres precapilares de la arteriola y la metarteriola controlan el flujo de sangre hacia los capilares. El segmento distal de la vía preferencial recibe capilares del lecho microcirculatorio, pero no hay esfínteres en el sitio donde estos últimos desembocan en la primera. Junto con el lecho capilar sanguíneo se ilustran vasos linfáticos que se originan en fondos de saco ciegos. Obsérvese la presencia de los filamentos de anclaje y del sistema valvular en los vasos linfáticos.

que la sangre fluya en una sola dirección, de retorno al corazón. Las válvulas están formadas por valvas semilunares compuestas de una delgada lámina de tejido conjuntivo cubierta por células endoteliales.

Vénulas y venas pequeñas

Las vénulas poscapilares recogen la sangre de la red capilar y se caracterizan por la presencia de pericitos.

Las **vénulas poscapilares** poseen un revestimiento endotelial con su lámina basal y pericitos (Lámina 35, p. 438). El **endotelio** de las vénulas poscapilares es el sitio de acción principal de los agentes vasoactivos como la histamina y la serotonina. **La respuesta a estos agentes produce la extravasación de líquido y la emigración de los leucocitos desde el vaso durante la inflamación y las reacciones alérgicas. Las vénulas poscapilares de los ganglios linfáticos también participan en la migración transmural de los linfocitos desde la luz vascular hacia el tejido linfático.** Los **pericitos** forman conexiones umbeliformes con las células endoteliales. La relación entre las células endoteliales y los pericitos promueve su proliferación y su supervivencia mutuas. Ambas células sintetizan y comparten la lámina basal (véase la Fig. 13.21), sintetizan factores de crecimiento y se comunican entre sí a través de uniones estrechas (*zonulae occludentes*) y nexos (*maculae communicantes*). La cubierta de pericitos es más extensa en las vénulas poscapilares que en los capilares.

Las vénulas poscapilares de los ganglios también se conocen como **vénulas de endotelio alto** (**HEV** = *high endothelial venules*) por el aspecto cuboide prominente de sus células endoteliales y sus núcleos ovoides.

Las vénulas musculares se distinguen de las vénulas poscapilares porque tienen una túnica media.

Las **vénulas musculares** se ubican a continuación de las vénulas poscapilares en la circulación venosa de retorno al corazón y tienen un diámetro de hasta 0,1 mm. Mientras que las vénulas poscapilares no poseen una verdadera túnica media, las vénulas musculares tienen una capa o dos de músculo liso que forman una túnica media. Estos vasos también poseen una túnica adventicia delgada. Por lo general, en las vénulas musculares no hay pericitos.

Venas medianas

Las **venas medianas** tienen un diámetro de hasta 10 mm. La mayor parte de las venas profundas que acompañan arterias se encuentran en esta categoría (p. ej., las venas radial, tibial y poplítea). Las válvulas son una característica distintiva de estos vasos y son más abundantes en la parte inferior del cuerpo, en particular en los miembros inferiores, para impedir el flujo retrógrado de la sangre por acción de la gravedad. **Con frecuencia las venas profundas de los miembros inferiores son sitios de formación de trombos (coágulos sanguíneos), un trastorno conocido como trombosis venosa profunda (DVT). La DVT se asocia con la inmovilización de los miembros inferiores debido a la postración en cama (luego de una cirugía o la internación hospitalaria), las férulas ortopédicas o la restricción de los movimientos durante los vuelos prolongados. La DVT puede poner en peligro la vida debido al potencial para el desarrollo de embolias pulmonares (bloqueo de las arterias pulmonares) por el desprendimiento de un coágulo sanguíneo originado en las venas profundas.**

Las tres túnicas de la pared venosa son muy obvias en las venas medianas o de mediano calibre (Fig. 13.24).

- La **túnica íntima** consiste en un endotelio con su lámina basal, una capa subendotelial delgada con células musculares lisas ocasionales dispersas entre los elementos del tejido conjuntivo y, en algunos casos, una membrana elástica interna fina.
- La **túnica media** de las venas de mediano calibre es mucho más delgada que la misma capa en las arterias medianas. Contiene varios estratos de células musculares lisas de disposición circular entremezcladas con fibras colágenas y elásticas. Además, en el límite con la adventicia puede haber células musculares lisas de disposición longitudinal.
- La **túnica adventicia** típicamente es más gruesa que la túnica media y se compone de fibras colágenas y redes de fibras elásticas (Fig. 13.24b).

Venas grandes

En las venas grandes la túnica media es relativamente delgada y la túnica adventicia es relativamente gruesa.

Las venas con un diámetro superior a 10 mm se clasifican como venas grandes.

- La **túnica íntima** de estas venas (Fig. 13.25 y Lámina 34, p. 436) consiste en un revestimiento endotelial con su lámina basal, una pequeña cantidad de tejido conjuntivo subendotelial y algunas células musculares lisas. Con frecuencia, el límite entre la túnica íntima y la túnica media no es claro y no siempre resulta fácil decidir si las células musculares lisas cercanas al endotelio pertenecen a la primera o a la segunda.
- La **túnica media** es relativamente delgada y contiene células musculares lisas de disposición circunferencial, fibras colágenas y algunos fibroblastos. En algunos animales, pero no en los seres humanos, las células musculares cardíacas se extienden hacia la

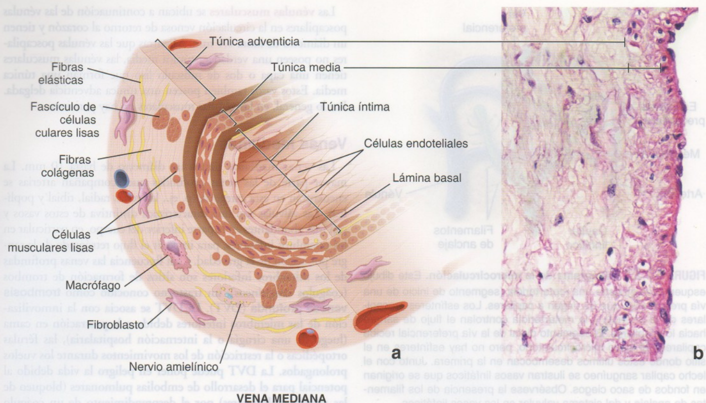


FIGURA 13.24 • **Diagrama esquemático y microfotografía de una vena mediana. a.** En el diagrama se señalan los componentes celulares y extracelulares. Obsérvese que la túnica media contiene varias capas de células musculares lisas de disposición circular entremezcladas con fibras colágenas y elásticas. También hay una capa muscular lisa de disposición longitudinal en el límite entre la túnica media y la túnica adventicia. **b.** Esta microfotografía muestra un corte de la pared de una vena mediana teñido con H-E. La túnica íntima está compuesta por un endotelio y una muy delgada capa subendotelial de tejido conjuntivo que contiene algunas células musculares lisas. La túnica media consiste en células musculares lisas de disposición circular y en espiral con fibras colágenas y elásticas. Obsérvese que la capa más gruesa es la túnica adventicia, la cual contiene muchas fibras colágenas y algunas fibras elásticas. Los pocos núcleos visibles en esta capa pertenecen a fibroblastos. 360 ×.

túnica media de las venas cavas superior e inferior y las venas pulmonares en las cercanías de su unión con el corazón.

- La **túnica adventicia** de las venas grandes (p. ej., las venas subclavias, la vena porta y las venas cavas) es la capa más gruesa de la pared vascular. Junto con las fibras colágenas, las fibras elásticas y los fibroblastos habituales, la túnica adventicia también contiene células musculares lisas de disposición longitudinal (Fig. 13.26).

VASOS SANGUÍNEOS ATÍPICOS

En varios sitios del organismo hay vasos sanguíneos, tanto arterias como venas, que tienen una estructura atípica. Los siguientes son ejemplos de estos vasos:

- **Arterias coronarias**, que se consideran arterias musculares medianas, se originan en el segmento proximal de la aorta ascendente y transcurren por la superficie del corazón, en el epicardio, rodeadas por tejido adiposo. Las paredes de las arterias coronarias suelen ser más gruesas que las de arterias comparables en los miembros superiores o inferiores debido a la gran cantidad de capas circulares de células musculares lisas en la túnica media. En los cortes histológicos de rutina teñidos con H-E la capa subendotelial de la túnica íntima de las personas jóvenes es inconspicua pero se torna progresivamente más gruesa conforme aumenta la cantidad de las células musculares lisas y del tejido fibroelástico con el envejecimiento (Fig. 13.27). La membrana elástica interna está bien desarrollada, aunque puede encontrarse fragmentada, duplicada o focalmente ausente en las personas de más edad. La consistencia relativamente "laxa" de la túnica adventicia está reforzada por los haces longitudinales de fibras colágenas que permiten los cambios continuos del diámetro vascular. Las alteraciones ateroscleróticas de las arterias coronarias que restringen el flujo sanguíneo y la entrega de oxígeno al músculo cardíaco conducen a la **enfermedad cardíaca isquémica** (véase el Recuadro 13.3).
- **Senos venosos durales**, representan los conductos venosos de la cavidad craneal. En esencia son espacios amplios en la duramadre que están tapizados por células endoteliales y carecen de células musculares lisas.
- **Vena safena magna**, la cual es una larga vena subcutánea del miembro inferior que tiene su origen en el pie y drena en la vena femoral justo debajo del ligamento inguinal. Esta vena con frecuencia se describe como **vena muscular** debido a la gran cantidad poco habitual de músculo liso que posee (Fig. 13.28). Además de la gruesa capa de células musculares lisas de distribución circular en su túnica media, la vena safena magna tiene numerosos haces musculares lisos longitudinales en la túnica íntima y en la túnica adventicia bien desarrollada. La túnica íntima está separada de la túnica media por una membrana elástica

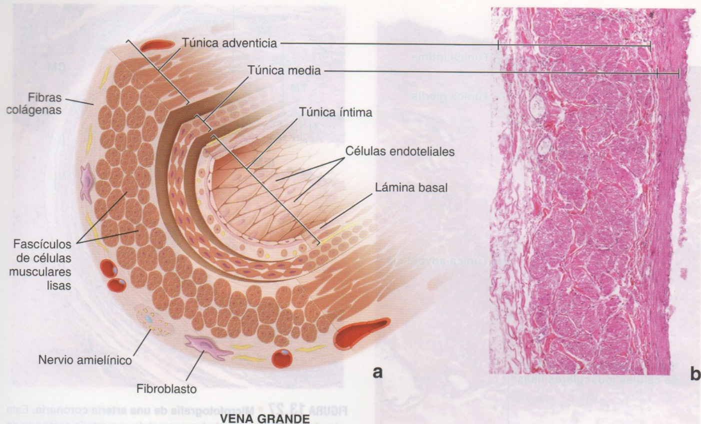


FIGURA 13.25 • **Diagrama esquemático y microfotografía de una vena grande. a.** En el diagrama se señalan los componentes celulares y extracelulares. Obsérvense en la delgada túnica media las células musculares lisas de disposición circunferencial y en la túnica adventicia la gran cantidad de haces musculares lisos de disposición longitudinal. **b.** Esta microfotografía muestra un corte de la pared de una vena porta humana teñido con H-E. La túnica íntima no se distingue con este aumento. La túnica media contiene células musculares lisas de distribución circunferencial con fibras colágenas y elásticas. Obsérvese que la capa más gruesa de esta pared vascular es la túnica adventicia. Además de una vasta red de fibras colágenas y elásticas, la gruesa túnica adventicia contiene haces longitudinales de células musculares lisas. Estos haces son de tamaños variables y se encuentran separados unos de otros por fibras del tejido conjuntivo. 125 × (gentileza del Dr. Donald J. Lowrie Jr., University of Cincinnati College of Medicine).

interna delgada y poco desarrollada. Con frecuencia se extrae del miembro inferior la vena safena magna y se utiliza para autotrasplante en los procedimientos quirúrgicos de **revascularización coronaria ("bypass" coronario)** cuando no se dispone de material de injerto arterial (a menudo obtenido de la arteria torácica interna) o se necesita mucho material para anastomosis de revascularización múltiples. La revascularización coronaria es uno de los procedimientos quirúrgicos importantes más comúnmente realizados en los Estados Unidos.

- **Vena central de la médula suprarrenal** y sus tributarias, que atraviesan la médula de la glándula suprarrenal y poseen una túnica media poco habitual. Esta túnica contiene varios fascículos de células musculares lisas de orientación longitudinal que varían en cuanto a tamaño y aspecto (Fig. 13.29). Estos haces musculares lisos de disposición irregular (también llamados **almohadillas musculares**) se extienden dentro de las tributarias grandes de la vena central de la médula suprarrenal. Esta organización excéntrica singular de fascículos de células musculares lisas es la causa de la irregularidad en el espesor de la pared vascular. En las regiones donde no hay haces musculares las células de la médula suprarrenal o, a veces, la corteza suprarrenal está separadas de la luz de la vena sólo por una delgada capa de túnica íntima (véase la Fig. 13.29). La contracción del músculo liso de disposición longitudinal en la túnica media acrecienta la liberación de hormonas desde la médula suprarrenal hacia la circulación.

Las venas de ciertos otros sitios (p. ej., retina, placenta, trabéculas del bazo) también tienen paredes atípicas y se comentan en los capítulos en los que se describen estos órganos.

■ VASOS LINFÁTICOS

Los vasos linfáticos transportan líquidos desde los tejidos hacia el torrente sanguíneo.

Además de los vasos sanguíneos existe otro grupo de vasos por los cuales circula un líquido llamado **linfa** en la mayor parte del organismo. Estos vasos linfáticos son auxiliares de los vasos sanguíneos. A diferencia de estos últimos, que transportan sangre desde los demás tejidos y hacia ellos, los vasos linfáticos son unidireccionales porque sólo transportan la linfa desde los tejidos hacia la sangre. Los vasos linfáticos de calibre más pequeño se llaman **capilares linfáticos**. Son especialmente abundantes en el tejido conjuntivo laxo subyacente al epitelio de la piel y de las membranas mucosas. Los capilares linfáticos comienzan como "fondos de saco ciegos" en los lechos microvasculares (véase la Fig. 13.23) y convergen en vasos de calibre cada vez mayor, llamados **vasos linfáticos**, los cuales final-

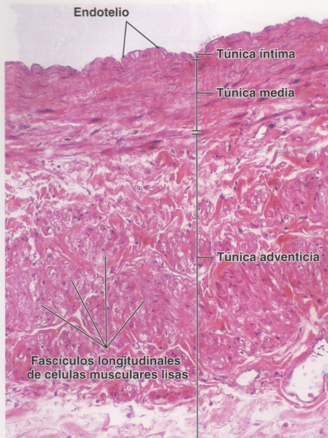


FIGURA 13.26 • Microfotografía de una vena grande. Esta microfotografía muestra las tres túnicas en un corte de la pared de la vena porta teñido con H-E. La túnica íntima se compone de un endotelio y una delgada capa subendotelial de tejido conjuntivo con algunas células musculares lisas. La túnica media consiste en una capa relativamente delgada de células musculares lisas de disposición circular. La túnica adventicia es la capa más gruesa de este vaso y consiste en una gruesa capa de haces musculares lisos de disposición longitudinal (que aquí aparecen cortados en sentido transversal) separados por fibras colágenas y elásticas. Obsérvese una capa de tejido conjuntivo con gruesas fibras colágenas y fibras elásticas que separa los haces musculares lisos longitudinales de la túnica adventicia de la capa de músculo liso más externa de la túnica media. 240 × (gentileza del Dr. Donald J. Lowrie Jr., University of Cincinnati College of Medicine).

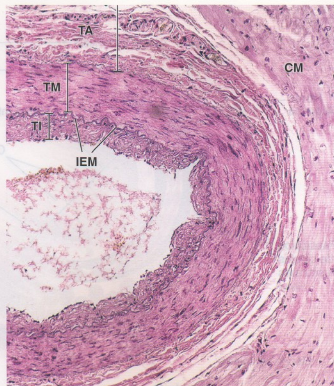


FIGURA 13.27 • Microfotografía de una arteria coronaria. Esta microfotografía de un corte transversal de una arteria coronaria de un ser humano adulto permite identificar las tres túnicas de la pared vascular semejantes a las de las arterias musculares. Debido al proceso de envejecimiento, la capa subendotelial de la túnica íntima (*TI*) es considerablemente más gruesa que la de una arteria muscular comparable. La membrana elástica interna (*IEM*) se ve en el límite con la túnica media (*TM*), la cual también es más gruesa que la de otras arterias de tipo muscular. El tejido conjuntivo de la túnica adventicia (*TA*) es de organización laxa y contiene haces longitudinales de fibras colágenas de ubicación periférica. La separación que se ve entre el músculo cardíaco (*CM*) y la túnica adventicia es un artefacto. 175 ×.

mente se reúnen para formar dos conductos principales que desembocan en el torrente sanguíneo a la altura de las grandes venas de la base del cuello. El sitio de desembocadura es el ángulo que hay entre la vena yugular interna y la vena subclavia. El mayor de los vasos linfáticos, que drena una gran parte del organismo y desemboca en el ángulo venoso izquierdo del cuello, es el **conducto torácico**. El otro conducto principal que drena en el ángulo yugulosubclavio derecho es el **conducto linfático derecho**.

Los capilares linfáticos son más permeables que los capilares sanguíneos y recogen el exceso de líquido con proteínas abundantes que hay en los tejidos.

Los **capilares linfáticos** son una parte singular del sistema circulatorio que forma una red de vasos de pequeño calibre en los tejidos. Dada su permeabilidad mayor, los capilares linfáticos son más eficaces que los capilares sanguíneos para extraer el líquido con proteínas abundantes del espacio intercelular. Una vez que el líquido recogido entra en el vaso linfático se denomina **linfa**. Los vasos linfáticos también sirven como vía de transporte preferencial de proteínas y lípidos que son demasiado grandes para atravesar las fenestraciones de los capilares absortivos del intestino delgado.

Antes de llegar a la sangre, la linfa pasa por los **ganglios linfáticos**, donde es expuesta a células del sistema inmunitario. Por consiguiente, los vasos linfáticos no sólo sirven como un auxiliar de los vasos sanguíneos, sino que son un componente integral del sistema inmunitario.

Los **capilares linfáticos** en esencia son conductos revestidos por endotelio que, a diferencia de los capilares sanguíneos típicos, carecen de una lámina basal continua. Esta lámina basal incompleta podría explicar su gran permeabilidad. Entre la lámina basal incompleta y el colágeno perivascular se extienden **filamentos de anclaje**. Estos filamentos contribuirían a impedir el colapso de la pared de los vasos en los momentos en que aumenta la presión en los tejidos, como ocurre en la inflamación.

Conforme aumenta el calibre de los vasos linfáticos, su pared se torna más gruesa. El espesor cada vez mayor es producto del

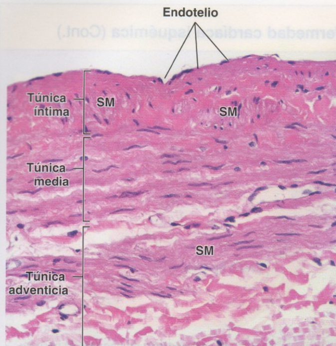


FIGURA 13.28 • **Microfotografía de la vena safena magna.** Esta microfotografía muestra un corte de la pared de la vena safena magna. La túnica íntima suele ser más gruesa que la de otras venas medianas y se caracteriza por sus muchos haces musculares lisos longitudinales (*SM*) separados por fibras del tejido conjuntivo. La túnica media consiste en una capa relativamente gruesa de músculo liso de disposición circular. La túnica adventicia está bien desarrollada y se compone de capas de fibras musculares lisas adicionales organizadas en haces longitudinales, oblicuos y en espiral. 380 × (gentileza del Dr. Joseph J. Maleszewski, Mayo Clinic, Rochester Minnesota).

aumento del tejido conjuntivo y de haces de músculo liso. Los vasos linfáticos poseen **válvulas** que impiden el reflujo de la linfa, con lo que se asegura un flujo unidireccional (Lámina 35, p. 438). El sistema vascular linfático carece de una bomba central. El avance de la linfa es lento y está impulsado primariamente por la compresión de los vasos linfáticos por los músculos esqueléticos contiguos.

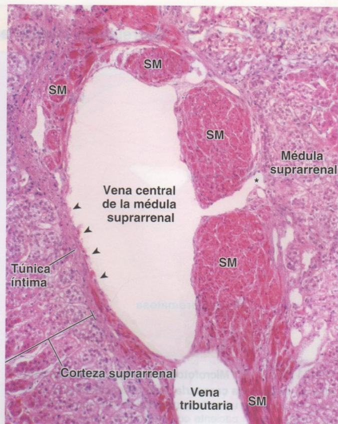


FIGURA 13.29 • **Microfotografía de la vena central de la médula suprarrenal.** En esta microfotografía de la glándula suprarrenal humana teñida con H-E aparece una vena central de la médula suprarrenal con una de sus tributarias. La pared de la vena es muy irregular y contiene varios haces longitudinales de células musculares lisas (*SM*) que se extienden a la pared de la tributaria. Estos haces de músculo liso con una disposición excéntrica singular, que a veces reciben el nombre de *almohadillas musculares*, dan lugar a la irregularidad en el espesor de la pared vascular. Obsérvese que en la hendidura que se verifica entre dos haces musculares lisos (*asterisco*) la luz de la vena está separada de las células cromafines de la médula suprarrenal sólo por la túnica íntima. En la pared opuesta del vaso no hay haces musculares (*puntas de flecha*) y las células de la corteza suprarrenal se hallan en contacto directo con la túnica íntima. 120 × (gentileza del Dr. Donald J. Lowrie Jr., University of Cincinnati College of Medicine).

• RECUADRO 13.3 Correlación clínica: enfermedad cardíaca isquémica

La **enfermedad cardíaca isquémica** o **cardiopatía isquémica** se define como el desequilibrio entre la oferta y la demanda de sangre oxigenada al corazón. La cardiopatía isquémica es el tipo más común de cardiopatía en los Estados Unidos y afecta a alrededor de 1 de cada 100 personas. La causa más común de cardiopatía isquémica es la **aterosclerosis**. El riesgo de adquirir aterosclerosis aumenta con la edad, los antecedentes familiares, la hipertensión, el hábito de fumar, la hipercolesterolemia y la diabetes. En la aterosclerosis la luz de las arterias coronarias se estrecha progresivamente por la acumulación de lípidos, matriz extracelular y células, lo cual conduce al desarrollo de **placas ateromatosas** (Fig. F13.3.1). Las placas se forman por el depósito intracelular y extracelular de lípidos, la proliferación del músculo liso y el aumento de la síntesis de proteoglucanos y colágeno dentro de la túnica íntima de la pared vascular. El flujo sanguíneo se torna crítico

(continúa)

RECUADRO 13.3 Correlación clínica: enfermedad cardíaca isquémica (Cont.)

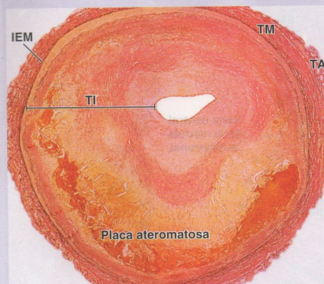


FIGURA F13.3.1 • **Microfotografía de una placa ateromatosa en una arteria coronaria.** Esta microfotografía muestra con poco aumento un corte transversal de una arteria coronaria humana de un paciente con cardiopatía isquémica crónica. El corte histológico se tiñó con la técnica de Verhoeff-van Gieson para fibras elásticas y colágenas. Las líneas negras corresponden a membranas elásticas; entre la túnica media (*TM*), teñida de color rojo oscuro y con contenido de células musculares lisas, y la túnica íntima (*TI*), que exhibe alteraciones patológicas, hay una membrana elástica interna (*IEM*) conservada y bien definida. Los tonos rosados variables corresponden a fibras colágenas depositadas en la túnica íntima gruesa, la cual contiene una placa ateromatosa en etapa avanzada con calcificaciones visibles (de color naranja a rosa oscuro) y acumulación de lípidos extracelulares (grietas de colesterol). El color rosa pálido que rodea la luz del vaso corresponde al depósito más reciente del material patológico. Obsérvese que la luz del vaso está obstruida en casi el 90%, lo cual condujo a un flujo sanguíneo coronario inadecuado. La túnica adventicia (*TA*) es la capa más externa del vaso. 34 × (gentileza del Dr. William D. Edwards, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota).

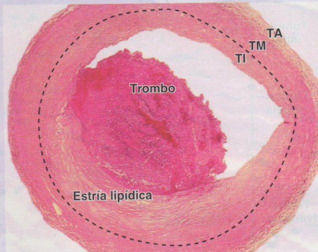


FIGURA F13.3.2 • **Microfotografía de una arteria coronaria con un trombo mural.** Esta microfotografía muestra un corte transversal de una arteria coronaria en una etapa menos avanzada de la enfermedad aterosclerótica. Pueden verse una placa fibrolipídica en la túnica íntima (*TI*) y un trombo desarrollado sobre la placa que obstruye de modo parcial la luz del vaso. La *línea de puntos* señala el límite entre la túnica íntima y la túnica media (*TM*). La túnica adventicia (TA) forma la capa más externa del vaso. 40 × (gentileza del Dr. William D. Edwards, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota).

cuando se reduce en un 90% o más. Una obstrucción repentina de la luz estrechada por un trombo desprendido (émbolo) de la superficie de una placa ateromatosa precipita un accidente isquémico agudo. Los accidentes isquémicos se caracterizan por el **dolor anginoso** asociado con la falta de sangre oxigenada en la región del corazón irrigada por el vaso coronario afectado. La **trombosis de las arterias coronarias** suele anteceder y precipitar un infarto del miocardio, o sea la necrosis (muerte) de una región del músculo cardíaco causada por una disminución repentina e intolerable de la entrega de sangre oxigenada. Puede desarrollarse un trombo mural, el cual suele estar asociado con la disfunción o la rotura del endotelio que cubre la placa ateromatosa (Fig. F13.3.2). Con el tiempo la región del miocardio afectada por el infarto cura. Se forma una cicatriz que reemplaza el tejido lesionado, pero la región infartada no recupera su función contráctil. Los infartos múltiples a lo largo del tiempo pueden producir una pérdida suficiente de la función cardíaca como para causar la muerte. Los infartos también son comunes en el encéfalo, el bazo, los riñones, los pulmones, los intestinos, los testículos y en tumores (en especial los ováricos y los uterinos).

• LÁMINA 32 Corazón

El sistema cardiovascular está formado por un conjunto de órganos que intervienen en el transporte de la sangre y la linfa desde los tejidos del organismo y hacia ellos. Los componentes del sistema cardiovascular son el corazón, los vasos sanguíneos y los vasos linfáticos. Los vasos sanguíneos son la vía a través de la cual la sangre circula por todo el organismo. El corazón bombea la sangre. Los vasos linfáticos transportan líquido derivado de los tejidos, llamado linfa, hacia el sistema vascular sanguíneo.

El **corazón** es un órgano que tiene cuatro cavidades: dos atrios (derecho e izquierdo) y dos ventrículos (derecho e izquierdo). La sangre proveniente de todo el organismo retorna al atrio derecho desde donde pasa al ventrículo derecho. Desde el ventrículo derecho la sangre se bombea hacia los pulmones para que se oxigene y luego retorna al atrio izquierdo. El atrio izquierdo envía la sangre al ventrículo izquierdo desde donde se bombea hacia el resto del organismo, o sea al circuito sistémico.

El corazón, que se diferencia a partir de un tubo vascular recto en el embrión, tiene la misma estructura básica de tres capas en su pared que los vasos sanguíneos de orden superior a los capilares y vénulas poscapilares. En los vasos sanguíneos las tres capas se denominan **túnica íntima**, que comprende el endotelio vascular y su tejido conjuntivo subyacente, **túnica media**, una capa muscular cuyo espesor varía en arterias y venas y **túnica adventicia**, la capa más externa de tejido conjuntivo relativamente denso. En el corazón estas capas reciben el nombre de *endocardio, miocardio* y *epicardio,* respectivamente.

Tabique atrioventricular, corazón, ser humano, H-E, 45 ×; detalle 125 ×.

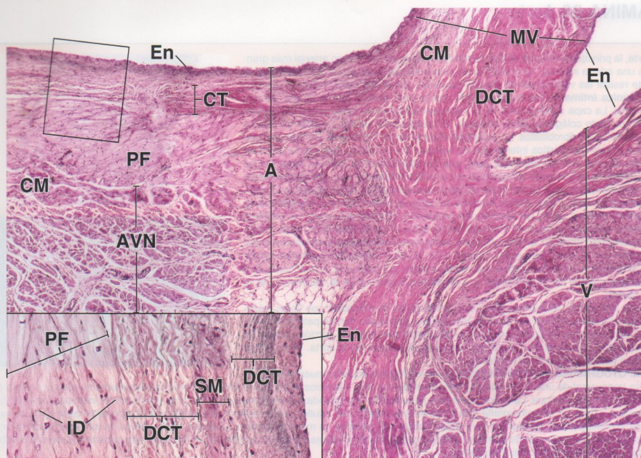
En el campo de esta microfotografía se ve parte de las paredes atrial *(A)* y ventricular *(V)* a la altura del tabique atrioventricular y la raíz de la válvula mitral *(MV)*. Ambas cavidades y la válvula están tapizadas por el epitelio simple plano del endocardio *(En)*. Las **fibras de Purkinje** *(PF)* del sistema de conducción cardíaca (sistema cardionector) son visibles en la pared atrial entre el tejido conjuntivo subendocárdico *(CT)* de espesor relativamente escaso y las **células musculares cardíacas** *(CM)* modificadas subyacentes del nódulo atrioventricular *(AVN)*. El tejido conjuntivo denso *(DCT)* que es continuo con el del tabique y las capas subendocárdicas del atrio y el ventrículo se extiende desde la raíz valvular hacia el interior de la valva. También pueden verse delgadas fibras musculares cardíacas extendiéndose desde la pared atrial hacia la porción superior de la válvula. **Detalle.** Este aumento mayor de la región incluida en el *rectángulo* (girada ~90°) muestra con más claridad la capa endotelial del **endocardio** *(En)* y el tejido conjuntivo denso *(DCT)* del subendotelio y de la capa subendocárdica. Una fina capa de músculo liso *(SM)* aparece entre el tejido fibroso más compacto ubicado justo debajo del endotelio y el tejido fibroso menos denso del subendocardio. Son particularmente obvios los cortes longitudinales de las fibras de Purkinje *(PF)* del sistema cardionector. Estas células musculares cardíacas modificadas contienen el mismo sistema filamentoso contráctil que sus equivalentes menores en el miocardio, pero las miofibrillas son menos abundantes, están más separadas entre sí y con frecuencia rodean lo que parecen regiones vacuoladas. En algunos sitios se ven **discos intercalares** *(ID)*, que son típicos de la organización de las células musculares cardíacas.

Arteria coronaria y vena cardíaca, corazón, ser humano, H-E, 30 ×.

Esta microfotografía muestra cortes transversales de una arteria coronaria y una vena cardíaca en el surco coronario. El tejido adiposo *(AT)* circundante sirve como almohadilla protectora para los vasos sanguíneos que transcurren por el surco coronario. La **arteria coronaria** *(CA)* en el ángulo inferior izquierdo de la foto está rodeada por haces minúsculos de células musculares cardíacas *(CM)* pequeñas que son parte del nódulo atrioventricular *(AVN)*. A la derecha de la arteria se discierne un asa del haz de conducción *(CB)* que contiene **fibras de Purkinje**. La túnica íntima *(TI)* teñida con mucha intensidad está limitada por una membrana elástica interna *(IEM)* que se distingue fácilmente incluso con este aumento bastante bajo. La gruesa túnica media *(TM)* muscular también se distingue con facilidad de la túnica adventicia *(TA)* fibrosa y más fina. Una arteria más pequeña *(A')* se ve en el tejido adiposo cerca del ángulo superior izquierdo de la imagen. La vena cardíaca *(CV)* es mucho más grande que la arteria coronaria y ocupa una gran parte del campo. En este vaso la túnica íntima *(TI)* aparece más densa que cualquiera de las otras dos capas, que con este aumento son imposibles de distinguir una de otra. No obstante, la índole fibrosa de la media y la adventicia de la vena resulta obvia. En esta preparación en particular se ven restos de sangre fijada *(B)* en la luz de los tres vasos. Junto a la arteria coronaria aparece un nódulo linfático *(LN)* pequeño.

REFERENCIAS

A, atrio
A'', , arteria pequeña
AT, tejido adiposo
AVN, nódulo atrioventricular
B, sangre
CA, arteria coronaria
CB, haz de conducción
CM, músculo cardíaco
CT, tejido conjuntivo
CV, vena cardíaca
DCT, tejido conjuntivo denso
En, endotelio
ID, disco intercalar
IEM, membrana elástica interna
LN, nódulo linfático
MV, válvula mitral
PF, fibras de Purkinje
SM, músculo liso
TA, túnica adventicia
TM, túnica media
TI, túnica íntima
V, ventrículo


En
CT
CM
MV
En
DCT
PF
A
CM
AVN
V
PF
En
DCT
SM
ID
DCT

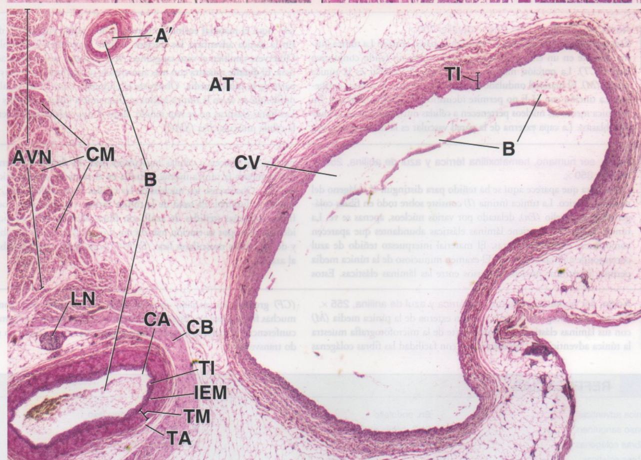
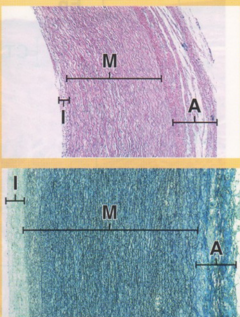

A′
TI
AT
B
AVN
CM
CV
B
LN
CA
CB
TI
IEM
TM
TA

LÁMINA 33 Aorta

La aorta, la principal arteria sistémica de todo el organismo, es el vaso arterial más grande. Es una arteria elástica. La presencia de numerosas láminas elásticas fenestradas le permite resistir las variaciones de presión causadas por la contracción rítmica ventricular. La **túnica íntima** es comparativamente mucho más gruesa que la de las arterias musculares. La capa subendotelial de la íntima se compone de tejido conjuntivo provisto de fibras tanto colágenas como elásticas. El componente celular consiste en células musculares lisas y fibroblastos. La superficie externa de la íntima está limitada por una lámina o membrana elástica interna que no siempre puede distinguirse con facilidad en la forma de una entidad separada pero que corresponde a la primera capa de las muchas láminas fenestradas concéntricas en la túnica media del vaso. La **túnica media** forma la mayor parte de la pared. Entre las láminas elásticas hay fibras colágenas y células musculares lisas. Estas últimas tienen a su cargo la producción y el mantenimiento del material elástico, como así también del colágeno y los proteoglucanos. La cantidad de láminas elásticas en la pared aumenta con la edad. A los 35 años en la aorta torácica se encuentran hasta 60 láminas. Además, las láminas individuales también aumentan de espesor con la edad, pero más o menos a los 50 años comienzan a mostrar signos de degeneración y en forma gradual son reemplazadas por colágeno, lo cual conduce a una pérdida gradual de la elasticidad y a un aumento general de la resistencia de la pared aórtica.

La **túnica adventicia** consiste en tejido conjuntivo denso no modelado con fibras elásticas entremezcladas que exhibe la tendencia a estar organizado con un patrón circunferencial. También contiene vasos sanguíneos pequeños que irrigan la porción externa de la túnica media. Estos vasos constituyen los *vasa varsosrum* de la aorta. En la túnica adventicia también hay capilares linfáticos.



MICROFOTOGRAFÍAS DE ORIENTACIÓN: la *microfotografía superior* muestra parte de un corte transversal de una aorta humana infantil teñido con H-E. La túnica íntima *(I)* se tiñe en forma considerablemente menos intensa que la túnica media *(M)* contigua. La túnica adventicia *(A)* contiene una abundancia de fibras colágenas y se tiñe con más intensidad que las túnicas media o íntima. La *microfotografía inferior* es de una muestra de adulto y se ha teñido para detectar el componente elástico de la pared vascular. La túnica íntima *(I)* aparece muy pálida debido a la escasez de material elástico. La túnica media *(M)* se ha teñido con mucha intensidad a causa de la presencia de grandes cantidades de láminas elásticas. La túnica adventicia *(A)* contiene una cantidad moderada de fibras elásticas además del tejido conjuntivo denso.

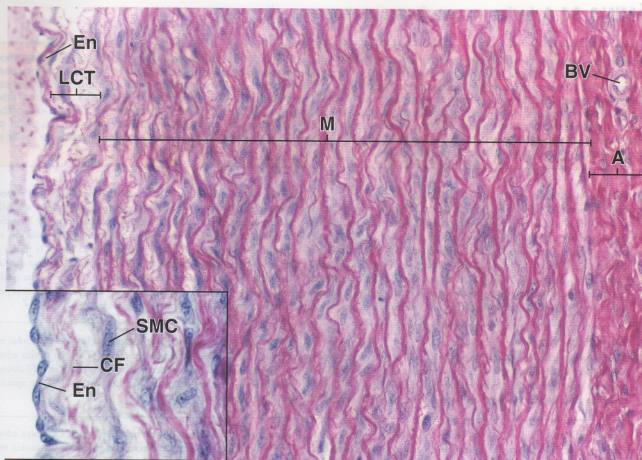
Aorta, ser humano, H-E, 365 ×; detalle: 700 ×.
Esta microfotografía muestra las capas de la pared aórtica. La túnica íntima consiste en un endotelio *(En)* apoyado sobre un tejido conjuntivo laxo *(LCT)*. La porción más gruesa de la pared vascular es la túnica media *(M)*. El material ondulado eosinófilo corresponde a fibras colágenas. La tinción con H-E no permite identificar las láminas elásticas. En la túnica media los núcleos pertenecen a células musculares lisas. No hay fibroblastos. La capa externa de la pared vascular es la túnica adventicia *(A)*. Aquí el material eosinófilo corresponde a tejido conjuntivo denso. En la túnica adventicia los núcleos visibles pertenecen a fibroblastos. Obsérvese también el vaso sanguíneo *(BV)* pequeño en la túnica adventicia. El **detalle** muestra con más aumento la túnica íntima e incluye una parte de la túnica media. Obsérvese el endotelio *(En)*. El material eosinófilo que se ve en la túnica íntima corresponde a fibras colágenas *(CF)*. Las fibras elásticas no se han teñido. Aquí el tipo celular prominente es la célula muscular lisa *(SMC)*.

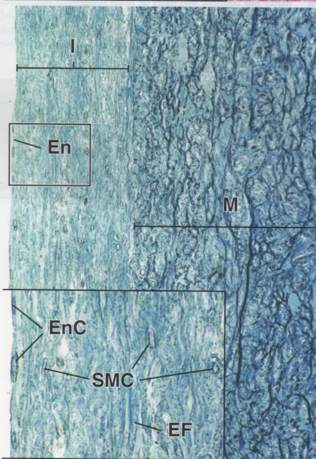
Aorta, ser humano, hematoxilina férrica y azul de anilina, 255 ×; detalle: 350 ×.
La muestra que aparece aquí se ha teñido para distinguir el colágeno del material elástico. La túnica íntima *(I)* consiste sobre todo en fibras colágenas. El endotelio *(En)*, delatado por varios núcleos, apenas se ve. La túnica media *(M)* contiene láminas elásticas abundantes que aparecen como líneas onduladas negras. El material interpuesto teñido de azul corresponde a fibras colágenas. El examen minucioso de la túnica media permite identificar núcleos dispersos entre las láminas elásticas. Estos núcleos pertenecen a células musculares lisas. El **detalle** muestra con más aumento la túnica íntima incluida en el recuadro de esta microfotografía. Obsérvense los núcleos de las células endoteliales *(EnC)* en la superficie luminal. El resto de la túnica íntima consiste sobre todo en fibras colágenas (teñidas de azul) con fibras elásticas *(EF)* ocasionales identificables por su tinción más oscura. Los núcleos de los fibroblastos y de las células musculares lisas *(SNMC)* ocasionales están distribuidos al azar.

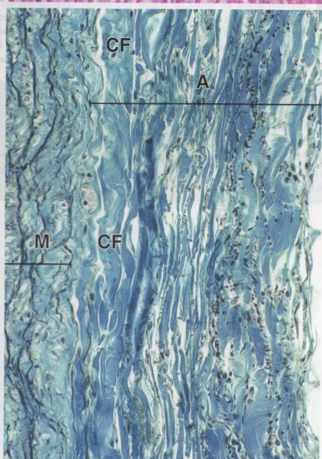
Aorta, ser humano, hematoxilina férrica y azul de anilina, 255 ×.
En esta microfotografía se ve la porción externa de la túnica media *(M)* con sus láminas elásticas. La mayor parte de la microfotografía muestra la túnica adventicia *(A)*. Se identifican con facilidad las fibras colágenas *(CF)* gruesas. La porción externa de la túnica adventicia contiene muchas fibras elásticas. Estas fibras elásticas se distribuyen en forma circunferencial y aparecen como puntos negros cuando se cortan en sentido transversal.

REFERENCIAS

A, túnica adventicia
BV, vaso sanguíneo
CF, fibras colágenas
EF, fibras elásticas
En, endotelio
EnC, célula endotelial
I, túnica íntima
LCT, tejido conjuntivo laxo
M, túnica media
SMC, célula muscular lisa


En
LCT
M
BV
A
SMC
CF
En


I
En
M
EnC
SMC
EF


CF
A
M
CF

• LÁMINA 34 Arterias musculares y venas medianas

Las arterias musculares tienen más músculo liso y menos elastina en la túnica media que las arterias elásticas. Así, conforme seguimos el árbol arterial cada vez más lejos del corazón el tejido elástico se reduce considerablemente y el músculo liso se convierte en el componente predominante de la túnica media. Las arterias musculares se caracterizan, no obstante, por una **membrana elástica interna** refráctil que separa la túnica íntima de la túnica media y, en general, también una **membrana elástica externa** que separa la túnica media de la túnica adventicia. Las arterias musculares, o arterias de mediano calibre, constituyen la mayoría de las arterias del organismo que han recibido nombres. Las venas suelen acompañar a las arterias mientras transcurren en el tejido conjuntivo laxo y tienen las mismas tres capas en su pared, pero la túnica media es más delgada que la de la arteria acompañante y la túnica adventicia es la capa predominante en la pared. Las venas suelen tener el mismo nombre que la arteria que acompañan.



Arteria muscular y vena mediana, simio, H-E, 365 ×.
En esta microfotografía la luz de la arteria está a la izquierda y la luz de la vena está a la derecha. El endotelio arterial *(AEn)* se ve con claridad en la superficie ondulada de la túnica íntima, mientras que el endotelio venoso *(VEn)* es un poco más difícil de distinguir. La membrana elástica interna *(IEM)* aparece como una zona clara justo debajo de la capa endotelial y separa la túnica íntima del músculo liso *(SM)* subyacente de la túnica media *(TM)*. Aquí se ve bien que la túnica media es casi el doble de gruesa que la túnica adventicia *(TA')* incluso cuando el límite externo de esta última queda desdibujado por su fusión casi imperceptible con el tejido conjuntivo laxo que la separa de la túnica adventicia de la vena acompañante *(TA)*. La túnica adventicia arterial se identifica por las fibras elásticas *(EF)* que contiene. En esta muestra sólo son visibles unas pocas células musculares lisas pequeñas *(SSm)* en la túnica media de la vena. La túnica adventicia *(TA)* es mucho más gruesa que la túnica media y se caracteriza por un compartimiento extracelular pálido con una pequeña cantidad de núcleos celulares *(N)*, en su mayoría pertenecientes a fibroblastos, y escasez de fibras elásticas.



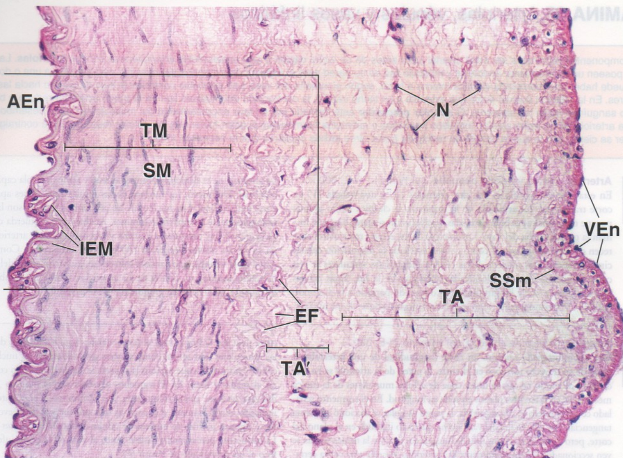
Arteria muscular, simio, H-E, 545 ×.
Esta microfotografía corresponde a una imagen con más aumento de la región incluida en el *rectángulo* de la foto anterior rotada 90°. Con este aumento se ve bien que las células endoteliales *(EN)* aplanadas siguen el contorno de la membrana elástica interna *(IEM)*, ondulada y refráctil, que se apoya directamente sobre la capa más luminal de células musculares lisas *(SM)* de la gruesa túnica media *(TM)*. La túnica adventicia *(TA')*, más delgada, se reconoce por las fibras elásticas *(EF)* abundantes que separan los haces colágenos *(C)*. Los núcleos *(N)* que aparecen en esta capa pertenecen a fibroblastos.

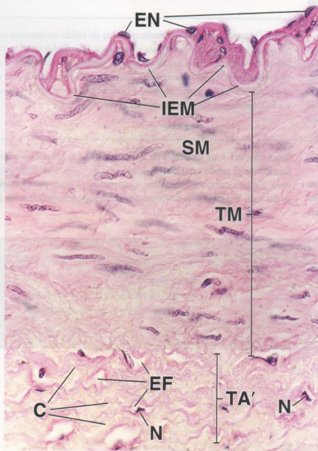


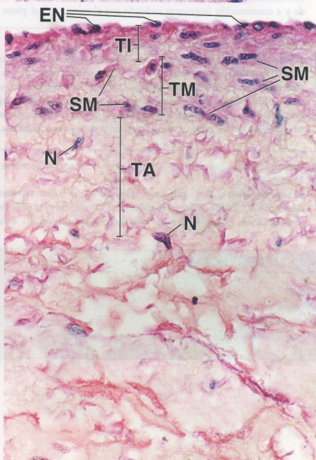
Vena mediana, simio, H-E, 600 ×.
En esta vista con más aumento de una parte de la pared de la vena de la microfotografía de arriba las células endoteliales *(EN)* se distinguen mejor y se ven más rotundas que las del endotelio arterial. El límite entre la túnica íntima *(TI)* y la delgada túnica media *(TM)* es difícil de discernir, pero las células musculares lisas *(SM)* de la fina túnica media son más fáciles de reconocer que en la foto de arriba a causa de la forma de sus núcleos y la leve basofilia de sus citoplasmas. La túnica adventicia *(TA)* es aproximadamente dos veces más gruesa que la túnica media y parece que contiene sólo haces de fibras colágenas y fibroblastos, estos últimos reconocibles por sus núcleos *(N)*. Los haces colágenos del tejido conjuntivo laxo extraadventicio *(mitad inferior de la foto)* son más grandes que los de la adventicia y en esta parte de la muestra hay menos células.

REFERENCIAS

AEn, endotelio arterial
C, haces colágenos
EF, fibras elásticas
EN, células endoteliales
IEM, membrana elástica interna
N, núcleos
SM, músculo liso
SSm, células musculares lisas pequeñas
TA'', túnica adventicia arterial
TA, túnica adventicia venosa
TI, túnica íntima
TM, túnica media
VEn, endotelio venoso


AEn
TM
SM
N
IEM
EF
TA′
TA
SSm
VEn


EN
IEM
SM
TM
EF
C
N
TA′
N


EN
TI
SM
TM
SM
N
TA
N

• LÁMINA 35 Arteriolas, vénulas y vasos linfáticos

Los componentes terminales del árbol arterial justo antes de un lecho capilar o una anastomosis arteriovenosa son las **arteriolas**. Las arteriolas poseen un revestimiento endotelial y músculo liso en su pared pero el espesor del componente muscular está limitado a una o dos células. Puede haber una membrana elástica interna o faltar, según el tamaño del vaso. Las arteriolas controlan el flujo de sangre hacia las redes capilares. En la relación normal entre una arteriola y un lecho capilar, la contracción del músculo liso de la pared arteriolar reduce o bloquea el flujo sanguíneo hacia los capilares. El **esfínter precapilar** está formado por un leve engrosamiento del músculo liso en la desembocadura de una arteriola en un lecho capilar. Impulsos nerviosos y estímulos hormonales pueden hacer que las células musculares se contraigan y el esfínter se cierre, con lo que la sangre es redirigida hacia otros lechos capilares que la necesitan más.

Arteriola, vénula y nervio pequeño, ser humano, H-E, 600 ×.
En esta microfotografía se ven dos arteriolas *(A)* y una vénula *(V)* en corte transversal. La **arteriola** de la izquierda se clasifica como grande porque tiene dos capas bien definidas de células musculares lisas que forman la túnica media del vaso. Los núcleos de las células musculares aparecen en corte longitudinal como consecuencia de la disposición celular circunferencial. Los núcleos de las células endoteliales vasculares se ven como pequeñas siluetas redondeadas alrededor de la luz. Estas células son alargadas y su eje longitudinal está orientado paralelo a la dirección del flujo. Por consiguiente, aquí se ven cortes transversales de los núcleos. La arteriola de la derecha es muy pequeña y tiene una sola capa de músculo liso. De nuevo, los núcleos de las células musculares aparecen en corte longitudinal. Los núcleos de las células endoteliales son las siluetas redondeadas de la superficie luminal. Arriba y a la izquierda de la arteriola grande hay una vénula y arriba y a la derecha de la arteriola pequeña se ve un nervio periférico *(N)* en corte transversal. Compárese la pared de la **vénula**, que consiste sólo en un endotelio y una delgada capa de tejido conjuntivo, con la de las arteriolas. Obsérvese también la luz de tamaño relativamente grande que tiene la vénula.

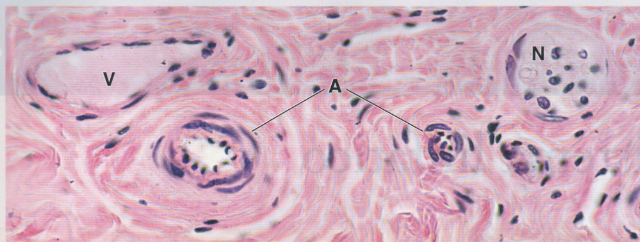
Arteriola, pulpejo de un dedo, ser humano, H-E, 350 ×.
Esta microfotografía muestra un corte longitudinal de una **arteriola**. A causa de su trayecto tortuoso en el corte, la pared de la arteriola se ha seccionado de modo tal que la única capa de células musculares de la túnica media se ve en diferentes planos en toda su longitud. En el segmento señalado con el número *1*, a la izquierda, la pared vascular se seccionó en forma tangencial. Por ello, la luz del vaso no ha quedado incluida en el plano del corte, pero los núcleos de las células musculares lisas de la túnica media se ven seccionados longitudinalmente. La arteriola describe una curva cerrada y a continuación (segmento indicado por el número *2*) el plano del corte pasa por la luz, la cual se torna visible. Aquí los núcleos de las células musculares lisas se ven como siluetas redondeadas y los núcleos de las células endoteliales que tapizan la superficie luminal aparecen como siluetas alargadas y finas. En el segmento señalado con el número *3* la pared del vaso otra vez apenas fue rozada. Por último, en el segmento que está indicado con el número *4* el corte es más profundo y de nuevo se ven la luz y algunos perfiles de núcleos de células endoteliales *(puntas de flecha)*. La estructura parcialmente visible junto al vaso en la parte inferior de la foto es un corpúsculo de Pacini *(P)*.

Vaso linfático, pulpejo de un dedo, ser humano, H-E, 175 ×.
El **vaso linfático** de esta muestra describe un asa o giro en U, pero como el corte se realizó perpendicular al plano de la curva las ramas del asa desaparecen en la parte superior e inferior de la foto. La pared del vaso consiste en un revestimiento endotelial y una pequeña cantidad de tejido conjuntivo, sin que se pueda distinguir uno del otro. Dentro del vaso se ve una **válvula** *(Val)*, que es una característica de los vasos linfáticos. La válvula se compone de una minúscula capa de tejido conjuntivo que está revestida por endotelio en ambas superficies. Las *flechas* señalan núcleos apenas visibles con este aumento, que en su mayoría pertenecen a células endoteliales. La luz típicamente contiene linfa precipitada *(L)*; a veces aparecen linfocitos. Junto al vaso, a la derecha, hay tejido adiposo *(AT)* y a la izquierda se ve tejido conjuntivo denso *(DCT)*.

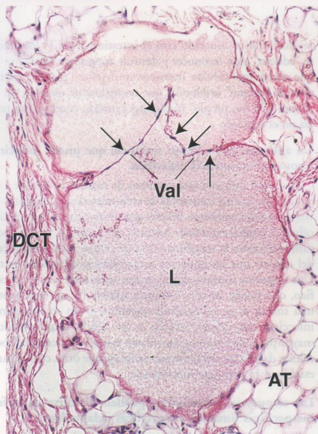
Vaso linfático, pulpejo de un dedo, ser humano, tricrómica de Mallory, 375 ×.
El **vaso linfático** que se ve aquí está contenido en un tejido conjuntivo denso *(DCT)*. La luz es irregular y aparece relativamente estrecha debajo de la válvula *(Val)*. Son obvios unos pocos núcleos de células endoteliales *(flechas)*. Una fina capa de tejido conjuntivo subendotelial se confunde con el tejido conjuntivo denso que hay más allá de la pared del vaso. En este campo también hay una vénula *(V)* que puede distinguirse del vaso linfático con facilidad porque contiene eritrocitos en su luz.

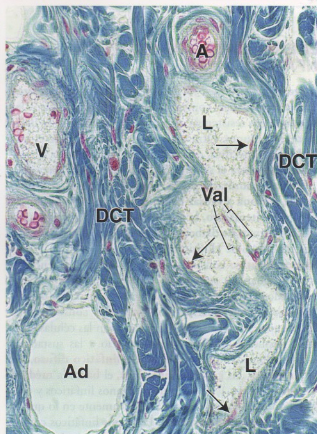
REFERENCIAS

A, arteriola
Ad, adipocito
AT, tejido adiposo
DCT, tejido conjuntivo denso
L, linfa
N, nervio
P, corpúsculo de Pacini
V, vénula
Val, válvula
puntas de flecha, células endoteliales
flechas, núcleos de células endoteliales


V
A
N


1
2
3
4
AT
DCT
P


Val
DCT
L
AT


A
L
V
DCT
Val
DCT
Ad
L

capítulo 14

Sistema linfático

GENERALIDADES DEL SISTEMA LINFÁTICO

A lo largo de la historia se ha notado que quienes se recobran de ciertas enfermedades, como la varicela, el sarampión o las paperas, adquieren resistencia a la misma enfermedad, es decir que se tornan inmunes. Otra observación de larga data es que la inmunidad es específica, o sea que la inmunidad para la varicela no protege contra el sarampión. También se ha aprendido que el sistema inmunitario puede reaccionar contra el propio cuerpo de la persona y causar enfermedades autoinmunitarias como el lupus eritematoso, la anemia hemolítica autoinmunitaria, algunas formas de diabetes mellitus y la tiroiditis autoinmunitaria (tiroiditis de Hashimoto).

El **sistema linfático** consiste en grupos de células, tejidos y órganos que vigilan las superficies corporales y los compartimientos líquidos internos y reaccionan ante la presencia de sustancias potencialmente nocivas. Los **linfocitos** constituyen el tipo celular que define el sistema linfático y son las células efectoras en la respuesta del sistema inmunitario a las sustancias nocivas. Este sistema comprende el **tejido linfático difuso**, los **nódulos linfáticos**, los **ganglios linfáticos**, el **bazo**, la **médula ósea** y el **timo** (Fig. 14.1). Los diversos órganos linfáticos y tejidos linfáticos a menudo se agrupan colectivamente en lo que se conoce como **sistema inmunitario.** Los vasos linfáticos comunican partes del sistema con el sistema vascular sanguíneo.

Los tejidos linfáticos son los sitios donde los linfocitos proliferan, se diferencian y maduran. Además, en el **timo**, la **médula ósea** y el **tejido linfático asociado con el intestino (GALT)** los linfocitos se "educan" para reconocer y destruir antígenos específicos. Éstos que ahora son **células inmunocompetentes** pueden distinguir entre lo "propio" (moléculas que normalmente están en un organismo) y lo "no propio" (moléculas extrañas, o sea que su presencia no es normal).

Un antígeno es cualquier sustancia que puede inducir una respuesta inmunitaria específica.

El cuerpo humano está expuesto de manera constante a organismos patógenos (causantes de enfermedades) y a agentes nocivos del medio ambiente (microorganismos infecciosos, toxinas y células y tejidos extraños). Además, en las células pueden ocurrir cambios (como la transformación de células normales en células del cáncer) que les imparten características de células extrañas. Una respuesta inmunitaria se genera contra un **antígeno** específico, que puede ser una sustancia soluble (p. ej., una proteína, una toxina o un polisacárido extraños) o un microorganismo infeccioso, un tejido extraño o un tejido transformado. La mayor parte de los antígenos tienen que ser "procesados" por las células del sistema inmunitario antes de que otras células puedan establecer la respuesta inmunitaria.

Las respuestas inmunitarias pueden dividirse en defensas inespecíficas (innatas) y específicas (adaptativas).

El organismo posee dos líneas de defensas inmunitarias contra los invasores extraños y las células transformadas: la inmunidad inespecífica y la inmunidad específica.

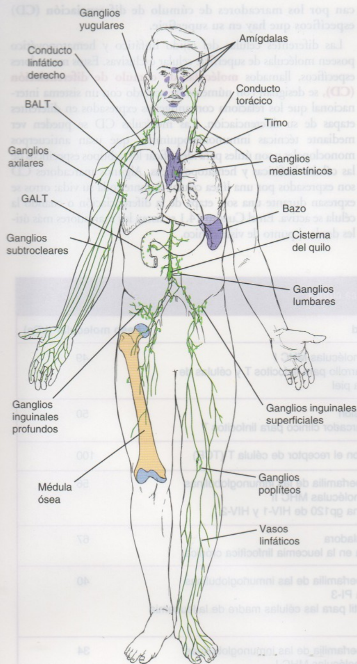


FIGURA 14.1 • Esquema general de las estructuras que componen el sistema linfático. Dado que el componente principal de algunos órganos es el tejido linfático, éstos se consideran órganos del sistema linfático (bazo, timo, ganglios linfáticos). El tejido linfático también se presenta como parte de otros órganos, a saber: médula ósea roja, nódulos linfáticos del tubo digestivo (amígdalas, apéndice vermiforme, tejido linfático asociado con el intestino [*GALT*]) y de las vías respiratorias (tejido linfático asociado con los bronquios [*BALT*]) y tejido linfático difuso de las membranas mucosas (tejido linfático asociado con las mucosas [*MALT*]) (que no se ilustra en esta figura). Los ganglios linfáticos están dispersos en el trayecto de los vasos linfáticos superficiales (en relación con la piel y la fascia superficial) y profundos (en relación con las arterias principales); al final, los vasos linfáticos desembocan en el torrente sanguíneo a la altura de la grandes venas de la base del cuello. El conducto torácico es el más grande de todos los vasos linfáticos.

- **Inmunidad inespecífica** o **innata**. Las defensas inespecíficas preexistentes constituyen la respuesta inmunitaria innata. **En todos los organismos vivos la inmunidad innata es la primera línea de defensa contra la agresión microbiana. Estas defensas consisten en: 1) barreras físicas (p. ej., la piel y las membranas mucosas) que impiden la invasión de los tejidos por los microorganismos extraños, 2) defensas químicas (p. ej., pH bajo) que destruyen muchos microorganismos invasores, 3) diversas sustancias de secreción (p. ej., tiocianato en la saliva, lisozimas, interferones, fibronectina y complemento en el suero) que neutralizan las células extrañas y 4) células fagocíticas (p. ej., macrófagos, neutrófilos y monocitos) y linfocitos NK (destructores naturales).**
- **Inmunidad específica** o **adaptativa**. Si fallan las defensas inespecíficas, el sistema inmunitario provee defensas específicas o adaptativas que atacan invasores específicos. El contacto inicial con un agente extraño o antígeno específico inicia una cadena de reacciones en las que participan células efectoras del sistema inmunitario y con frecuencia conduce a un estado de "memoria" inmunológica. **La inmunidad adaptativa induce la resistencia adquirida contra la agresión microbiana a través de reorganizaciones somáticas aleatorias de los genes que codifican las inmunoglobulinas y los receptores específicos de los linfocitos T (TCR). Durante las respuestas inmunitarias adaptativas se activan linfocitos B y T específicos para destruir los microorganismos invasores.** Se han identificado dos tipos de defensas específicas: la **respuesta humoral**, cuya consecuencia es la producción de proteínas llamadas **anticuerpos** que marcan a los invasores para su destrucción por otras células del sistema inmunitario, y la **respuesta celular**, en la cual células citotóxicas específicas destruyen las células transformadas y las células infectadas por virus.

En consecuencia, poco después de la invasión por bacterias u otros agentes patógenos el sistema inmunitario se activa (respuesta inflamatoria) para destruir los microorganismos infecciosos y generar memoria de largo plazo contra ellos.

CÉLULAS DEL SISTEMA LINFÁTICO

Generalidades

Entre las células del sistema inmunitario se encuentran los linfocitos y diversas células de sostén.

Los linfocitos y una gran variedad de células de sostén constituyen las células del sistema inmunitario. Se describen tres tipos principales de **linfocitos**: los linfocitos B, los linfocitos T y los linfocitos NK. Las células de sostén interaccionan con los linfocitos y cumplen funciones importantes en la presentación de los antígenos a los linfocitos y en la regulación de las respuestas inmunitarias. Estas células comprenden los **monocitos**, los **macrófagos**, los **neutrófilos**, los **basófilos**, los **eosinófilos**, las **células reticulares**, las **células dendríticas**, las **células dendríticas foliculares**, las **células de Langerhans** y las **células epiteliorreticulares**. Además, una serie de células epiteliales y de la estroma especializadas proveen el ambiente para que ocurran muchas reacciones inmunitarias mediante la secreción de sustancias específicas que regulan la proliferación, la migración y la activación de las células efectoras y las células de sostén.

Las células de sostén en los órganos linfáticos están organizadas en mallas laxas.

En los nódulos linfáticos, los ganglios linfáticos y el bazo, las **células reticulares** y las **fibras reticulares** producidas por estas células forman redes complejas. Los linfocitos, los macrófagos, las células dendríticas, las células dendríticas foliculares y otras células del sistema inmunitario se alojan en estas redes y en el tejido conjuntivo laxo del organismo; las células de Langerhans están sólo en los estratos intermedios de la epidermis. En estos sitios cumplen su misión de vigilancia y defensa. En el timo las **células epiteliorreticulares** forman la malla estructural dentro del tejido. A pesar de su nombre, estas células no producen fibras reticulares ni tienen relación con ellas.

Los diferentes tipos celulares del tejido linfático se identifican por los marcadores de cúmulo de diferenciación (CD) específicos que hay en su superficie.

Las diferentes células del tejido linfático y hematopoyético poseen moléculas de superficie celular exclusivas. Estos marcadores específicos, llamados **moléculas de cúmulo de diferenciación (CD)**, se designan con números de acuerdo con un sistema internacional que los relaciona con antígenos expresados en diferentes etapas de su diferenciación. Las moléculas CD se pueden ver mediante técnicas inmunohistoquímicas que usan anticuerpos monoclonales y son útiles para identificar los subtipos específicos de las células linfáticas y hematopoyéticas. Algunos marcadores CD son expresados por una línea celular durante toda su vida; otros se expresan durante una sola etapa de la diferenciación o cuando la célula se activa. En el Cuadro 14.1 se listan los marcadores más útiles desde el punto de vista clínico.

CUADRO 14.1 Marcadores CD de uso más común en la práctica clínica

Marcador	Expresión celular principal	Función/identidad	Peso molecular (kDa)
CD1	Linfocitos T en la etapa intermedia de su desarrollo	Interacciona con moléculas MHC I Marcador del desarrollo para linfocitos T y células de Langerhans de la piel	49
CD2	Linfocitos T	Molécula de adhesión Utilizado como marcador clínico para linfocitos T	50
CD3	Linfocitos T	Forma complejo con el receptor de célula T (TCR)	100
CD4	Linfocitos T cooperadores, monocitos, macrófagos	Miembro de la superfamilia de las inmunoglobulinas Interacciona con moléculas MHC II Se une a la proteína gp120 de HIV-1 y HIV-2	56
CD5	Linfocitos T, algunos linfocitos B	Molécula coestimuladora Concentración alta en la leucemia linfocítica crónica	67
CD7	Linfocitos T	Miembro de la superfamilia de las inmunoglobulinas Se une a la cinasa PI-3 Marcador clínico útil para las células madre de la leucemia de linfocitos T	40
CD8	Linfocitos T citotóxicos	Miembro de la superfamilia de las inmunoglobulinas Interacciona con moléculas MHC I	34
CD9	Linfocitos B, linfocitos T, monocitos, eosinófilos, basófilos, plaquetas, células endoteliales	Facilita la aglomeración plaquetaria, la adhesión celular y la migración celular	24
CD10	Linfocitos pre-B, linfocitos pre-T	Metaloproteasa de cinc Marcador común para la leucemia linfoblástica aguda	100
CD16a	Linfocitos NK, granulocitos, monocitos	Marcador clínico para linfocitos NK Receptor de F_c para IgG aglomerada Media la fagocitosis y la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos	27
CD19	Linfocitos B, células dendríticas	Correceptor con CD21 Marcador clínico para todas las etapas del desarrollo de los linfocitos B	90

continúa en la página siguiente

CUADRO 14.1 Marcadores CD de uso más común en la práctica clínica (Cont.)

Marcador	Expresión celular principal	Función/identidad	Peso molecular (kDa)
CD20	Linfocitos B	Forma canales de Ca^{2+} Marcador para etapas avanzadas del desarrollo de los linfocitos B	37
CD21	Linfocitos B, células dendríticas foliculares	Receptor para la proteína C3d del complemento y para el virus de Epstein-Barr	145
CD22	Linfocitos B	Molécula de adhesión celular de linfocitos B Media la adhesión de los linfocitos B a los linfocitos T	140
CD24	Linfocitos B, granulocitos, células epiteliales	Expresado en las etapas avanzadas de la diferenciación de los linfocitos B	41
CD28	Linfocitos T	Molécula coestimuladora de linfocitos T que interacciona con CD80 (B7.1) y CD86 (B7.2); la señal coestimuladora induce la activación de los linfocitos T y la producción de IL-2	44
CD34	Células madre hematopoyéticas (HSC)	Marcador clínico para HSC y ligando para CD62L Media la adhesión de las células madre a la matriz extracelular de la médula ósea	120
CD35	Linfocitos T, linfocitos B, monocitos, células dendríticas, granulocitos, eritrocitos	Receptor 1 del complemento Promueve la fagocitosis de partículas cubiertas de complemento Se une a las proteínas C3b y C4b del complemento	250
CD38	Linfocitos T activados	NAD glucohidrolasa Utilizado como marcador para la activación y la proliferación de los linfocitos T	45
CD40	Linfocitos B, macrófagos, células dendríticas	Activo en los linfocitos B en proliferación Molécula coestimuladora para CD40L (CD154) Facilita la producción de citocinas en los macrófagos y las células dendríticas	48
CD40L	Linfocitos T $CD4^{+}$ activados, conocido como CD154	Facilita la interacción entre los linfocitos T y B Regula la función de los linfocitos B Molécula coestimuladora para CD40	39
CD45	Todos los leucocitos humanos	Tirosina fosfatasa Antígeno común leucocítico	220
CD56	Linfocitos NK	Marcador clínico para linfocitos NK Isoforma de moléculas de adhesión nerviosas (N-CAM)	135
CD62L	Leucocitos	Se une a CD34 Corresponde a una L-selectina, moléculas de adhesión leucocíticas que permiten a los linfocitos rodar sobre la superficie endotelial	150
CD80	Linfocitos B, macrófagos, células dendríticas, monocitos	Molécula coestimuladora de APC que interacciona con CD28	45
CD86	Linfocitos B activados, macrófagos, monocitos, células dendríticas, células endoteliales	Molécula coestimuladora de APC que interacciona con CD28	70
CD94	Linfocitos NK	Marcador clínico para linfocitos NK	43

APC, célula presentadora de antígenos; NK, citotóxico o destructor natural

Linfocitos

Los linfocitos circulantes son el componente celular principal del tejido linfático.

Para entender la función de los **linfocitos** debe tenerse en cuenta que la mayoría de estas células (alrededor del 70%) en la sangre o la linfa constituyen un **fondo común circulante** de células inmunocompetentes. Estos linfocitos participan en un ciclo en el cual abandonan la circulación sistémica para introducirse en el tejido linfático. Mientras están en el tejido linfático tienen a cargo la **vigilancia inmunológica** de los tejidos vecinos. Los linfocitos después retornan a la circulación sistémica. **Esta población celular consiste principalmente en linfocitos maduros de vida larga (en su mayor parte linfocitos T) que han desarrollado la capacidad de reconocer y responder a antígenos extraños y están en tránsito desde un sitio del tejido linfático hacia otro.**

El 30% restante de los linfocitos de los vasos sanguíneos no circula entre los tejidos linfáticos y el circuito vascular sistémico. Esta población comprende en su mayor parte células inmaduras o linfocitos activados de vida corta cuyo destino es un tejido específico. Estos linfocitos abandonan los capilares y migran directamente hacia los tejidos, en especial hacia el tejido conjuntivo subyacente al epitelio de revestimiento de las mucosas de los sistemas respiratorio, digestivo y urogenital, así como hacia los espacios intercelulares de estos epitelios. **Desde el punto de vista funcional, en el organismo hay tres tipos principales de linfocitos: linfocitos T, linfocitos B y linfocitos NK. La clasificación funcional de los linfocitos es independiente de sus características morfológicas (de tamaño).**

Los linfocitos T se diferencian en el timo y son la mayoría de los linfocitos circulantes.

Los **linfocitos T (células T)** se llaman así porque se diferencian en el timo. Tienen una vida larga e intervienen en la **inmunidad mediada por células**. Representan del 60 al 80% de los linfocitos circulantes. Los linfocitos T expresan los marcadores CD2, CD3, CD5 y CD7 y receptores de célula T (TCR); sin embargo, se subclasifican según tengan o no otros dos marcadores superficiales importantes: CD4 y CD8.

- Los **linfocitos T $CD4^+$ cooperadores (coadyuvantes** o **"helper")** son linfocitos T que también expresan marcadores CD4. Estas células se subdividen en dos grupos por su capacidad de secretar citocinas (véase la p. 454). Los linfocitos T cooperadores que sintetizan interleucina 2 (IL-2), interferón γ (INF-γ) y factor de necrosis tumoral α (TNF-α) reciben el nombre de **linfocitos TH1**. **Estas células interaccionan con los linfocitos T CD8+ citotóxicos (CTL), los linfocitos NK y los macrófagos en las respuestas inmunitarias mediadas por células y son indispensables para el control de los agentes patógenos intracelulares como los virus y ciertos microorganismos.** El otro grupo de linfocitos T cooperadores sintetiza IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13 y su denominación es **linfocitos TH2**. **Estas células interaccionan con los linfocitos B y son indispensables para el inicio de las respuestas inmunitarias mediadas por anticuerpos que controlan los agentes patógenos extracelulares.**
- Los **linfocitos T $CD8^+$ citotóxicos** (CTL) son linfocitos T que también expresan marcadores CD8. **Intervienen en la destrucción de otras células diana, como las células infectadas por virus, las células transformadas por cáncer, las células infectadas por microorganismos intracelulares, los parásitos y las células trasplantadas.**
- Los **linfocitos T reguladores (supresores)** constituyen una población de linfocitos T diversa en cuanto a fenotipo que puede suprimir funcionalmente una reacción inmunitaria frente a antígenos extraños o propios mediante la influencia sobre la actividad de otras células del sistema inmunitario. Por ejemplo, los linfocitos T reguladores provistos de los marcadores $CD4^+CD25^+FOXP3^+$ son un ejemplo clásico de células que pueden disminuir la capacidad de los linfocitos T para iniciar respuestas inmunitarias. El marcador FOXP3 indica una expresión de factores de transcripción de la familia *forkhead* que son característicos de muchos linfocitos T. Otro linfocito T asociado con tumores provisto de los marcadores $CD8^+CD45RO^+$ es capaz de suprimir la activación de los linfocitos T. Además, otros linfocitos T supresores también actuarían en la supresión de la diferenciación de los linfocitos B y en la regulación de la maduración celular eritroide en la médula ósea.
- Los **linfocitos T gamma/delta ($\gamma\delta$)** constituyen una población pequeña de linfocitos T que poseen en su superficie un TCR distintivo compuesto por una cadena γ y una cadena δ. Casi todos los otros TCR están compuestos por dos cadenas glucoproteicas llamadas cadenas α y β de TCR. Estas células se desarrollan en el timo y **migran hacia tejidos epiteliales diversos** (p. ej., epidermis y epitelio de revestimiento de las mucosas oral, intestinal y vaginal). Una vez que colonizan un tejido epitelial no recirculan entre la sangre y los órganos linfáticos. **Los linfocitos T gamma/delta ($\gamma\delta$) tienen una ubicación estratégica en las interfaces entre los medios externo e interno y actúan como la primera línea de defensa contra los microorganismos invasores. Se encuentran con el antígeno en la superficie de las células epiteliales incluso antes de que éste se introduzca en el organismo.**

Los linfocitos B se diferencian en los órganos bursaequivalentes y participan en la inmunidad humoral (mediada por anticuerpos).

El nombre de los **linfocitos B (células B)** hace alusión a la bolsa de Fabricio, estructura anexa a la cloaca de las aves en donde se los identificó por primera vez como una población separada (p. 447). En los mamíferos, que no poseen bolsa de Fabricio, los linfocitos B se diferencian en órganos bursaequivalentes como la médula ósea o el tejido linfático asociado con el intestino (GALT). Estos linfocitos tienen una vida de duración variable y participan en la síntesis y la secreción de los diversos **anticuerpos** circulantes, también llamados **inmunoglobulinas (Ig)**, que son las inmunoproteínas asociadas con la **inmunidad humoral** (Fig. 14.2 y Cuadro 14.2). Estas células constituyen entre el 20 y el 30% de los linfocitos circulantes. Además de secretar las inmunoglobulinas circulantes, los linfocitos B expresan en su superficie formas de inmunoglobulinas unidas a la membrana denominadas **receptores de células B (BCR)**, que sirven como sitio de fijación para antígenos específicos. Durante la diferenciación, el isotipo del BCR cambia de inmunoglobulina M (IgM) en los linfocitos B inmaduros a inmunoglobulina D (IgD) en las células maduras. Los linfocitos B también expresan en su superficie las **moléculas II del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC II)**. Sus marcadores CD son CD9, CD19 y CD20.

Los linfocitos NK (destructores naturales) no son linfocitos T ni linfocitos B y están especializados para destruir ciertos tipos de dianas celulares.

Los **linfocitos NK (células NK)**, que se originan a partir de la misma célula precursora que los linfocitos B y T, reciben su nombre (*natural killer*) por la capacidad que tienen de destruir ciertos tipos de células diana. Totalizan alrededor del 5 al 10% de los linfocitos circulantes. No maduran en el timo; sin embargo, durante su desarrollo se programan genéticamente para reconocer células transformadas (es decir, células infectadas por virus o células del cáncer). Los linfocitos NK destruyen las células diana en una forma semejante a la de los linfocitos T $CD8^{+}$ citotóxicos. Después del reconocimiento de una célula transformada, los linfocitos NK liberan **perforinas** y **granzimas** (fragmentinas), sustancias que crean canales en la membrana plasmática de la célula, lo cual induce la autodestrucción de la célula (un proceso conocido como **apoptosis**). Entre sus marcadores superficiales específicos están CD16a, CD56 y CD94.

Desarrollo y diferenciación de los linfocitos

Los linfocitos sufren diferenciación antígeno-independiente en los órganos linfáticos primarios.

En los seres humanos y en otros mamíferos la médula ósea y el GALT (denominados en conjunto **órganos bursaequivalentes**) y el timo se han identificado como **órganos linfáticos primarios** o **centrales**. Los linfocitos se diferencian en células inmunocompetentes en estos órganos. Al principio, los linfocitos se programan genéticamente para reconocer un solo antígeno de entre una cantidad casi infinita de antígenos posibles, un proceso denominado **proliferación y diferenciación antígeno-independiente**. Estas células inmunocompetentes entran luego en la sangre o la linfa y son transportadas por todo el organismo para dispersarse en el tejido conjuntivo.

Los linfocitos sufren activación antígeno-dependiente en los órganos linfáticos secundarios.

Los linfocitos inmunocompetentes (junto con plasmocitos derivados de linfocitos B y junto con macrófagos) se organizan alrededor de células reticulares y sus fibras reticulares para formar **los tejidos y los órganos linfáticos efectores**, o sea los nódulos linfáticos, los ganglios linfáticos, las amígdalas y el bazo. Dentro de estos **órganos linfáticos secundarios** o **periféricos**, los linfocitos T y B sufren **activación antígeno-dependiente** para convertirse en **linfocitos efectores** y **linfocitos con memoria** (células mnésicas).

Respuestas inmunitarias frente a antígenos

La inflamación es la respuesta inicial frente a un antígeno.

La reacción inicial del organismo ante la invasión por un antígeno, ya sea una molécula extraña o un microorganismo patógeno, es el mecanismo de defensa inespecífico conocido como **respuesta inflamatoria**. **La respuesta inflamatoria puede secuestrar el antígeno, digerirlo físicamente con enzimas secretadas por los neutrófilos o fagocitarlo y degradarlo en el citoplasma de los macrófagos. La degradación de los antígenos por los macrófagos puede conducir a la presentación ulterior de una porción del antígeno a los linfocitos inmunocompetentes para despertar una respuesta inmunitaria específica.**

Las respuestas inmunitarias específicas pueden ser primarias o secundarias.

Cuando las células inmunocompetentes encuentran un antígeno extraño (p. ej., los antígenos asociados con microorganismos patógenos, trasplantes de tejidos o toxinas) se genera una **respuesta inmunitaria específica** contra ese antígeno.

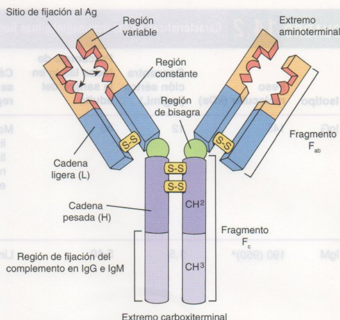


FIGURA 14.2 • **Diagrama esquemático de una molécula de anticuerpo.** Los anticuerpos son moléculas con forma de Y sintetizadas por los plasmocitos. Están compuestos por dos cadenas polipeptídicas pesadas (*H*) y dos cadenas ligeras o livianas (*L*) conectadas por enlaces disulfuro (S—S). Tanto las cadenas H como las L se componen de regiones o dominios de aminoácidos que son constantes (en el extremo carboxiloterminal) o variables (en el extremo aminoterminal) en su secuencia. Los cinco isotipos diferentes de las inmunoglobulinas (*Ig*) (véase el Cuadro 14.2) están determinados por el tipo de cadena pesada presente. Una molécula de anticuerpo fija un antígeno (*Ag*) en los dos sitios del extremo aminoterminal donde se asocian entre sí las cadenas pesadas y ligeras. La digestión de una molécula de anticuerpo por la enzima proteolítica papaína escinde la inmunoglobulina en dos fragmentos F_{ab} y un fragmento F_c cristalizable. Los fragmentos F_{ab} imparten la especificidad de la fijación antigénica, mientras que el fragmento F_c, que está formado por dos segmentos carboxiloterminales de cadenas pesadas (C_H2 y C_H3) cumple las funciones efectoras (p. ej., en la activación del complemento). Muchas células expresan receptores de F_c en su superficie, los cuales sujetan los anticuerpos por su fragmento F_c.

La **respuesta inmunitaria primaria** ocurre en el primer encuentro del organismo con un antígeno. Esta respuesta se caracteriza por un período de latencia de varios días antes de que en la sangre puedan detectarse anticuerpos (principalmente IgM) o linfocitos específicos dirigidos contra el antígeno invasor. **La primera respuesta a un antígeno es iniciada por un solo linfocito B o unos pocos de ellos que han sido programados genéticamente para responder ante ese antígeno específico. A continuación de esta respuesta inmunitaria inicial algunos linfocitos B antígeno-específicos permanecen en la circulación como células con memoria.**

La **respuesta inmunitaria secundaria** suele ser más rápida y más intensa (con una concentración mayor de anticuerpos secretados, por lo general de la clase IgG) que la respuesta primaria porque ya hay linfocitos B con memoria que están programados para responder ante ese antígeno específico. **La respuesta secundaria es el fun-**

CUADRO 14.2 Características de las inmunoglobulinas humanas

Isotipo	Peso molecular (kDa)	Concentración sérica (mg/mL)	Porcentaje de todas las Ig en la sangre del adulto	Células a las que se fijan por su región F_c	Funciones principales
IgG	145	12	85	Macrófagos, linfocitos B, linfocitos NK, neutrófilos, eosinófilos	Ig principal en la respuesta inmunitaria secundaria Tiene la vida media más prolongada de todas las Ig (23 días) Activa el complemento Estimula la quimiotaxis Atraviesa la placenta para conferir inmunidad pasiva al neonato
IgM	190 (950)[a]	1,5	5-10	Linfocitos B	Ig principal producida durante la respuesta inmunitaria primaria Es la Ig más eficaz para fijar el complemento Activa los macrófagos Sirve como receptor de Ag en los linfocitos B
IgA	160 (385)[b]	2	5-15	Linfocitos B	Ig presente en varias secreciones del organismo, como lágrimas, calostro, saliva y líquido vaginal; también está en las secreciones nasales, bronquiales, intestinales y prostáticas Protege contra la proliferación de microorganismos en estos líquidos y contribuye a la defensa contra microbios y moléculas exógenas que penetran en el organismo a través de los epitelios de revestimiento de estos órganos
IgD	185	0,03	< 1	Linfocitos B	Actúa como receptor antigénico (junto con la IgM) en la superficie de los linfocitos B maduros (sólo hay trazas en el suero)
IgE	190	3×10^{-5}	< 1	Mastocitos, basófilos	Estimula la liberación de histamina, heparina, leucotrienos y factor quimiotáctico eosinófilo de la anafilaxia por los mastocitos Es responsable de las reacciones de hipersensibilidad anafiláctica Aumenta su concentración en las infestaciones por parásitos

[a] Forma pentamérica de la IgM hallada en el suero.
[b] Forma dimérica de la IgA hallada en el suero.
Ag, antígeno; Ig, inmunoglobulina; NK, citotóxico o destructor natural

damento para la mayoría de las inmunizaciones contra las infecciones bacterianas y víricas comunes. Algunos antígenos, como la penicilina y las ponzoñas de artrópodos, pueden desencadenar una respuesta inmunitaria secundaria intensa que produce una **reacción de hipersensibilidad** o incluso un **shock (choque) anafiláctico** (véase el Recuadro 14.2). Sin embargo, los anticuerpos en sí mismos no matan ni destruyen los antígenos invasores, sino que simplemente los marcan para su destrucción por las células del sistema inmunitario.

Los dos tipos de respuestas inmunitarias específicas son la respuesta humoral (mediada por anticuerpos) y la respuesta celular (mediada por células).

En general, el encuentro con un antígeno dado desencadena una respuesta que puede ser mediada por anticuerpos (respuesta inmunitaria humoral) o mediada por linfocitos (respuesta inmunitaria celular). No obstante, es típico que participen ambos sistemas inmunitarios (celular y humoral), aunque suele predominar uno de los dos, según el estímulo.

- La **inmunidad humoral** es mediada por anticuerpos que actúan en forma directa sobre el agente invasor. Estos **anticuerpos** son producidos por los **linfocitos B** y por los **plasmocitos** que derivan de ellos. En algunas enfermedades (p. ej., el tétanos) una persona no inmune puede convertirse en inmune al recibir una inyección de anticuerpo purificado de la sangre de una persona o un animal inmune. La eficacia de esta transferencia pasiva prueba que el responsable de la protección es el anticuerpo.

• RECUADRO 14.1 Consideraciones funcionales: origen de las designaciones linfocito T y linfocito B

A principios de la década de 1960, investigadores que usaban embriones de pollo demostraron que la bolsa de Fabricio, una masa de tejido linfático asociado con la cloaca de las aves, era uno de los sitios anatómicos de diferenciación de los linfocitos. Cuando en los embriones de pollo se destruía este tejido (ya fuese por extirpación quirúrgica o por la administración de dosis altas de testosterona), los pollos adultos eran incapaces de producir anticuerpos, lo cual conducía a un trastorno de la inmunidad humoral. En estos pollos también se comprobaba una disminución pronunciada de la cantidad de linfocitos en las regiones bursadependientes específicas del bazo y los ganglios linfáticos. Estos linfocitos afectados, por ende, se denominaron **linfocitos B** o **células B**. Los órganos bursaequivalentes en los mamíferos (incluidos los seres humanos) son el GALT y la médula ósea, donde los linfocitos B se diferencian en células inmunocompetentes. En consecuencia, la "B" hace alusión a la **bolsa de Fabricio** de las aves o a los **órganos bursaequivalentes** de los mamíferos.

Investigadores que estudiaban ratones neonatos descubrieron que la extirpación del timo causaba deficiencias profundas de las respuestas inmunitarias mediadas por células. El rechazo de la piel trasplantada de un donante heterólogo es un ejemplo de respuesta inmunitaria mediada por células. Los ratones timectomizados exhiben una disminución acentuada de la cantidad de linfocitos en regiones específicas del bazo y de los ganglios linfáticos (regiones timodependientes). Las regiones de falta de linfocitos son diferentes de las que aparecen luego de la destrucción de la bolsa de Fabricio en el pollo. Estos linfocitos afectados se llamaron, por ende, **linfocitos T** o **células T**; la "T" hace alusión al **timo**.

- La **inmunidad celular** es mediada por **linfocitos T** específicos que atacan y destruyen las células propias infectadas por virus o las células extrañas. **La inmunidad mediada por células es importante en la defensa contra las infecciones por virus, hongos y micobacterias, así como contra las células de tumores. La inmunidad celular también es responsable del rechazo de los trasplantes.**

Los linfocitos T cooperadores y los linfocitos T citotóxicos (CTL) reconocen y se fijan a antígenos que están unidos a moléculas MHC.

Para entender cómo se inician las **respuestas inmunitarias específicas** (respuesta mediada por anticuerpos y respuesta mediada por células) hay que comprender el papel central desempeñado por los linfocitos T cooperadores y citotóxicos. Los linfocitos T cooperadores (helper) y los linfocitos citotóxicos actúan como las "patrullas" del sistema inmunitario. Ambas clases de linfocitos poseen el **receptor de célula T (TCR)**, una proteína transmembrana cuya porción expuesta está sobre la membrana celular muy cerca del marcador CD3 (Fig.14.3). El TCR reconoce antígeno sólo cuando éste se halla adherido a "moléculas de identificación", las **moléculas MHC**. Además, los linfocitos cooperadores sólo pueden reconocer un antígeno cuando se lo "presentan" las llamadas **células presentadoras de antígenos (APC)**. Los linfocitos T citotóxicos sólo pueden reconocer antígeno en otras células del organismo, como las células transformadas por cáncer o infectadas por un virus.

Las dos clases de moléculas MHC exhiben péptidos en la superficie de las células.

Las **moléculas MHC** exhiben en la superficie celular pequeños fragmentos de proteínas extrañas digeridas. Estas proteínas se unen a las moléculas MHC dentro de la célula y después son transportadas hacia la superficie celular. Las moléculas MHC I y MHC II son los productos de un "supergén" ubicado en el cromosoma 6 humano y conocido como **complejo génico mayor (o principal) de histocompatibilidad**. La expresión de este complejo génico produce moléculas que son específicas no sólo de la célula individual que las genera sino también del tipo de tejido y del grado de diferenciación celular.

La **MHC I** se expresa en la superficie de todas las células nucleadas y de las plaquetas. Las moléculas MHC I actúan como diana para permitir la eliminación de células propias anormales (p. ej., células infectadas por virus o células transformadas por cáncer). *Las moléculas MHC I realizan esta función al exhibir en su superficie todos los péptidos que son activamente sintetizados por la célula.* En consecuencia, todos los péptidos "propios" endógenos se exhiben en la superficie de cada una de las células del organismo, pero los péptidos de virus o específicos de cáncer sólo se exhiben en la superficie

• RECUADRO 14.2 Correlación clínica: reacciones de hipersensibilidad

Cuando una persona es sensibilizada inmunológicamente por la exposición a un antígeno, una exposición ulterior puede conducir no sólo a una respuesta secundaria sino también a reacciones que lesionan los tejidos llamadas **reacciones de hipersensibilidad**. Estas reacciones se comprueban en seres humanos sensibilizados luego de picaduras de insectos o de la inyección de penicilina. Un tipo común de reacción de hipersensibilidad es la reacción alérgica. Ciertos aspectos de una reacción de hipersensibilidad son causados por la desgranulación de los mastocitos inducida por anticuerpos. Los gránulos de los mastocitos contienen histamina, que explica las aflictivas características de las reacciones de hipersensibilidad. Los eosinófilos son atraídos hacia el sitio de la desgranulación mastocítica, en donde neutralizan los efectos de la histamina. Por ello los eosinófilos se ven con frecuencia en el tejido conjuntivo de los sitios en que ocurren reacciones alérgicas o de hipersensibilidad de otro tipo.

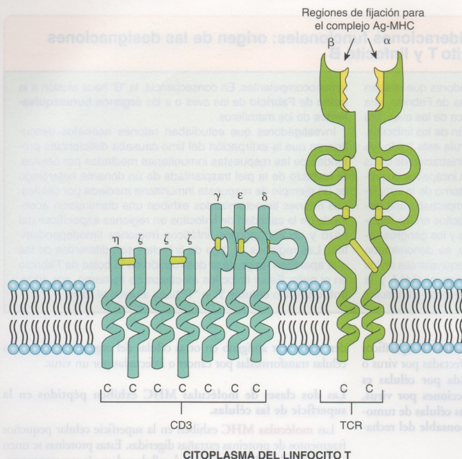


FIGURA 14.3 • Diagrama esquemático de la estructura molecular del complejo TCR-CD3. La molécula CD3 consiste en cinco cadenas polipeptídicas diferentes con pesos moleculares que van desde los 16 kDa hasta los 28 kDa. Esta molécula está asociada estrechamente con el receptor de célula T (*TCR*), que tiene dos cadenas polipeptídicas (α y β). El linfocito T puede activarse luego de la interacción del TCR con un antígeno (*Ag*) exhibido en la superficie de una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad (*MHC*). Esta interacción transmite las señales al interior de la célula a través de la molécula CD3. Esta señal estimula la secreción de interleucinas desde el linfocito T, las cuales a su vez estimulan la proliferación y la diferenciación de estos linfocitos.

de las células infectadas o transformadas (Fig. 14.4). *Las moléculas MHC I presentan fragmentos de los péptidos a los linfocitos T $CD8^+$ citotóxicos.*

La **MHC II** tiene una distribución limitada (véase la Fig. 14.4). Se expresa en la superficie de todas las APC y es decisiva en las interacciones inmunitarias. *Las moléculas MHC II presentan péptidos extraños que han sufrido endocitosis y se han digerido parcialmente a los linfocitos T $CD4^+$ cooperadores.*

Activación de los linfocitos T y B

La activación de los linfocitos T necesita la presencia de señales coestimuladoras.

Tanto los linfocitos T cooperadores como los linfocitos T citotóxicos necesitan dos señales coestimuladoras para activarse por completo y luego diferenciarse y proliferar. La interacción del **TCR** y las moléculas **CD4** o **CD8** con el complejo **antígeno-MHC** se conoce como la **primera señal**. La segunda señal, que se denomina **señal coestimuladora**, se logra por la interacción de moléculas de la membrana de los linfocitos T con moléculas superficiales de las APC. Las interacciones más importantes ocurren entre la molécula **CD28** expresada en la membrana del linfocito T y la molécula **B7 (CD86)** expresada en la membrana de la APC. Otro par de señales coestimuladoras se genera por la interacción de **CD40** (en las APC) con CD40L (CD154) en los linfocitos T.

Cuando un **linfocito T ($CD4^+$) cooperador** reconoce un antígeno unido a una molécula MHC, el TCR se adhiere al complejo antígeno-MHC II. La unión del TCR al complejo antígeno-MHC II en presencia de una señal coestimuladora (derivada de la interacción CD28-B7) activa el linfocito T cooperador para que libere **citocinas**, sustancias químicas con propiedades inmunológicas. Las citocinas son proteínas que actúan como moduladores biológicos de las respuestas inmunitarias. Las citocinas específicas secretadas por los linfocitos T $CD4^+$ cooperadores se llaman **interleucinas (IL)**. Las interleucinas estimulan otros linfocitos T, linfocitos B y linfocitos NK para que se diferencien y proliferen.

Cuando un **linfocito T $CD8^+$ citotóxico (CTL)** reconoce un complejo antígeno-MHC I, el TCR se adhiere a él. Si hay una señal coestimuladora (derivada de la interacción de CD40 y CD40L), el linfocito T citotóxico se activa. Una vez activado, este linfocito también libera citocinas que estimulan las células para que proliferen y destruyan las células propias anormales.

Los linfocitos T $CD8^+$ están restringidos para MHC I y los linfocitos T $CD4^+$ están restringidos para MHC II.

Las moléculas MHC son reconocidas por los linfocitos T $CD4^+$ cooperadores o los linfocitos T $CD8^+$ citotóxicos, según la clase (I o II) que participe. *Esta presentación restringida de antígenos extraños por las moléculas MHC a los linfocitos T citotóxicos o a los linfocitos T cooperadores es un componente fundamental de la vigilancia inmunológica.*

La molécula MHC I con el antígeno peptídico exhibido en su superficie interacciona sólo con el TCR y la molécula CD8 expresada en los linfocitos T $CD8^+$ citotóxicos; en consecuencia, se dice que estas células están **restringidas para MHC I**. Esta interacción permite que los linfocitos T citotóxicos reconozcan células diana infectadas o transformadas (Fig. 14.5a).

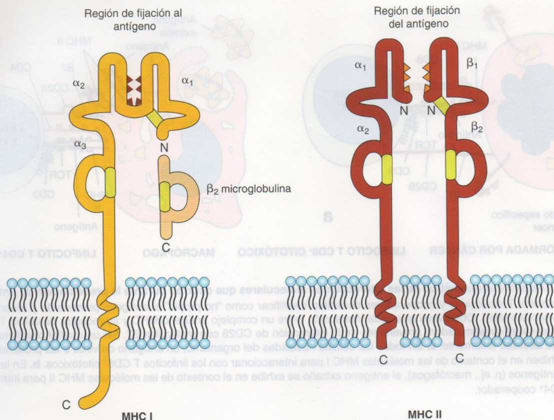


FIGURA 14.4 • **Diagrama esquemático de la estructura molecular de las moléculas MHC I y MHC II.** La molécula MHC I es una glucoproteína que se expresa en la superficie de todas las células nucleadas del organismo y de las plaquetas. Estas moléculas presentan péptidos sintetizados endógenamente para su reconocimiento por los linfocitos T CD8⁺ citotóxicos. Por consiguiente, la molécula MHC I actúa como la diana para la eliminación de las células propias anormales que produzcan proteínas anómalas (p. ej., las células infectadas por un agente intracelular como un virus o las células que han sido transformadas por el cáncer). La MHC I consiste en una cadena pesada α (45 kDa) y una cadena polipeptídica más pequeña de β_2-microglobulina (12 kDa) unida en forma no covalente. La β_2-microglobulina promueve la maduración de los linfocitos T y actúa como factor quimiotáctico. La molécula MHC II también es una glucoproteína, pero sólo se expresa en una población celular restringida que está compuesta por las llamadas *células presentadoras de antígenos* (APC). Las moléculas MHC II presentan péptidos (extraños) exógenos a los linfocitos T CD4⁺ cooperadores. Tienen dos componentes: una cadena α (33 kDa) y una cadena β (29 kDa). Ambas cadenas poseen grupos oligosacáridos.

En cambio, la molécula MHC II con el antígeno peptídico exhibido en su superficie interacciona sólo con el TCR y la molécula CD4 expresada en los linfocitos T CD4⁺ cooperadores (Fig. 14.5b); por consiguiente, se dice que estas células están **restringidas para MHC II**. Las moléculas MHC II se encuentran en las APC, como los macrófagos, cuya función principal es presentar antígenos a los linfocitos T.

Para que los linfocitos B se activen y se diferencien en plasmocitos necesitan interaccionar con linfocitos T cooperadores.

Cada **linfocito B** reacciona sólo con un único antígeno o tipo de sitio antigénico que ha sido programado genéticamente para reconocer. La activación de los linfocitos B necesita **dos señales**. Una deriva de la interacción entre los BCR y el antígeno. Las moléculas antigénicas fijadas se incorporan en el linfocito B por endocitosis mediada por receptores y, luego, fragmentos del antígeno se exhiben en la superficie celular con la ayuda de las moléculas MHC II. Linfocitos T cooperadores con TCR complementarios se unen al linfocito B y proveen la segunda señal coestimuladora. La unión suele comprender la reacción de moléculas CD40 en la superficie de un linfocito B con sus ligandos (CD40L o CD154) en la superficie de un linfocito T cooperador. Estas interacciones completan el proceso de activación de un linfocito B e inducen en un linfocito T participante la secreción de citocinas específicas que estimulan las mitosis y la diferenciación de un linfocito B. Los detalles de la activación de los linfocitos B se ilustran en la Figura 14.6. Los linfocitos B activados se diferencian en plasmocitos y linfocitos B con memoria.

- **Plasmocitos**, que sintetizan y secretan un anticuerpo específico. Durante este proceso los linfocitos B activados sufren un cambio: en lugar de sintetizar sus BCR como proteínas integrales de la membrana pasan a producir una versión soluble, que recibe el nombre de *anticuerpos*.
- **Linfocitos B con memoria**, que responden con una rapidez mayor ante el próximo encuentro con el mismo antígeno.

El anticuerpo específico producido por el plasmocito se une al antígeno estimulador para formar un **complejo antígeno-anticuerpo**. Estos complejos se eliminan de varias maneras, entre ellas la destrucción por linfocitos NK y la fagocitosis por macrófagos y eosinófilos.

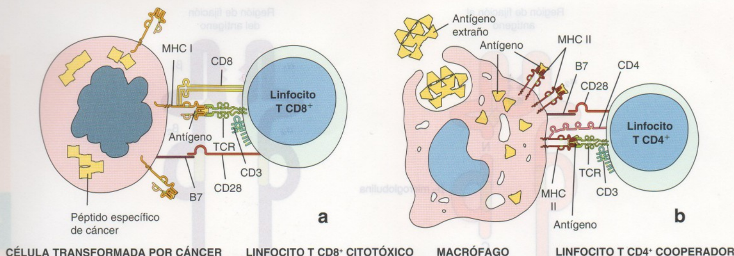


FIGURA 14.5 • **Diagrama esquemático de las interacciones moleculares que ocurren durante la presentación de antígenos.** Para activarse, los linfocitos T citotóxicos y cooperadores necesitan identificar como "no propio" el antígeno presentado y reconocer la clase adecuada de moléculas MHC. Obsérvese que cada interacción entre un complejo antígeno-MHC y su receptor de célula T (*TCR*) específico necesita una señal coestimuladora proveniente de la interacción de CD28 con moléculas B7. Sin una señal coestimuladora, el linfocito T no puede activase totalmente. **a.** En todas las células nucleadas del organismo, un antígeno de virus o las proteínas específicas de cáncer se exhiben en el contexto de las moléculas MHC I para interaccionar con los linfocitos T CD8+ citotóxicos. **b.** En las células presentadoras de antígenos (p. ej., macrófagos), el antígeno extraño se exhibe en el contexto de las moléculas MHC II para interaccionar con un linfocito T CD4+ cooperador.

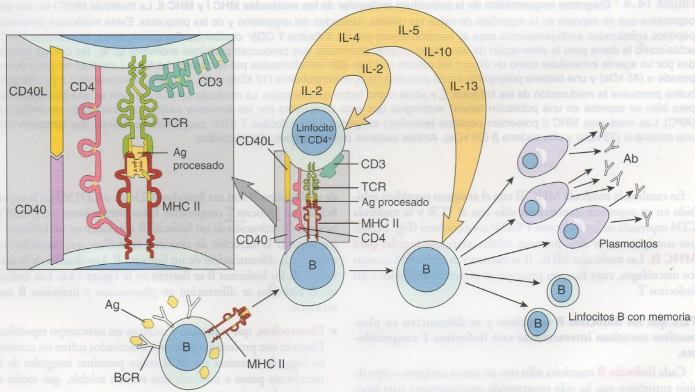


FIGURA 14.6 • **Diagrama esquemático de la activación de los linfocitos B que conduce a la formación de plasmocitos y linfocitos B con memoria.** Los linfocitos B se activan por la unión del antígeno (*Ag*) a los receptores de células B (*BCR*; anticuerpos unidos a la membrana) expresados en su superficie. Como célula presentadora de antígenos, el linfocito B internaliza el complejo antígeno-BCR, digiere parcialmente el antígeno y luego exhibe partes de él en la superficie de sus propias moléculas MHC II. El receptor de célula T (*TCR*) en un linfocito T CD4+ cooperador (linfocito TH2) reconoce tanto el antígeno como la molécula MHC II y así se activa el linfocito. El linfocito T CD4+ cooperador activado libera las interleucinas IL-2, IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13, que promueven las mitosis y la diferenciación de los linfocitos B en plasmocitos y células B con memoria. Obsérvese el complejo de moléculas coestimuladoras entre los linfocitos B y T. *Ab*, anticuerpo.

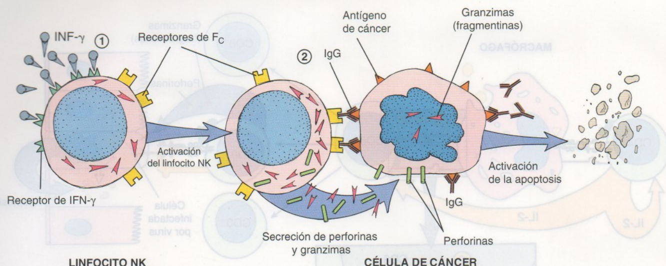


FIGURA 14.7 • Diagrama esquemático de la activación de los linfocitos NK que conduce a la destrucción de una célula transformada (célula de cáncer) por citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpo (ADCC). La reacción de ADCC comprende: 1) la activación de los linfocitos NK por la unión de interferón γ (*IFN-γ*), un poderoso activador de células NK, al receptor en su superficie celular (receptor de IFN-γ) y 2) la unión de una célula diana cubierta de anticuerpo o anticuerpo y complemento a un linfocito NK portador de receptores para F_c. Estas reacciones inducen la apoptosis o la lisis de la célula diana, por lo general a través de la acción de anticuerpos específicos de tumores o la acción de perforinas y granzimas (fragmentinas) secretadas por los linfocitos NK activados.

En la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC), moléculas de IgG dirigen los linfocitos NK hacia sus dianas.

Las membranas de varias células (entre ellas, los linfocitos NK, los macrófagos, los neutrófilos y los eosinófilos) poseen **receptores de F_c inmunoglobulínico** y pueden destruir ciertas dianas celulares. Los linfocitos NK reconocen la región F_c de los anticuerpos y atacan y destruyen en forma preferencial las células diana, en general las cubiertas con anticuerpos de IgG (Fig. 14.7). El reconocimiento y la destrucción ulterior de las dianas celulares cubiertas de anticuerpo por los linfocitos NK reciben el nombre de **citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC)**. **Los anticuerpos en la ADCC que cubren las células diana con frecuencia comprenden anticuerpos específicos de tumores. Esta unión (a través de la región Fc) causa la apoptosis y la lisis de la célula diana.**

Si el antígeno es una bacteria, el complejo antígeno-anticuerpo también puede activar un sistema de proteínas plasmáticas llamado **sistema del complemento** y hacer que uno de sus componentes, en general C3, se fije a la bacteria y actúe como un ligando para su fagocitosis por los macrófagos. Las células extrañas unidas al complemento también son dianas de la ADCC.

La respuesta inmunitaria mediada por células: los linfocitos T CD8⁺ citotóxicos alcanzan y destruyen las células infectadas por virus y las células transformadas.

Cuando el TCR de un linfocito T citotóxico (CTL) reconoce y se une a un complejo antígeno-MHC I en la superficie de una célula transformada o infectada por un virus, se desencadena el proceso de activación. Primero, los CTL sufren "**expansión clonal**" porque ingresan en el ciclo celular y prosiguen con las mitosis seguidas por la diferenciación en células efectoras ("destructoras"). Durante la diferenciación se forma una gran cantidad de vesículas de secreción que contienen proteínas específicas, entre las que hay perforinas y granzimas (fragmentinas). Como consecuencia de la interacción con el antígeno, los CTL secretan estas proteínas. Las **perforinas** son proteínas generadoras de poros que entran en la célula diana mediante la formación de canales transmembrana anulares en su membrana celular. Estos canales causan un aumento en la permeabilidad de la membrana que contribuye a la muerte celular. Las **granzimas** son serina proteinasas exógenas que se liberan desde gránulos citoplasmáticos y pasan a las células diana a través de los poros creados por las perforinas. Una vez dentro de la célula, las granzimas activan las caspasas que inducen la apoptosis celular (Fig. 14.8). Después de destruir la célula diana, la mayor parte de los CTL activados mueren (por apoptosis), pero algunos que interaccionaron con linfocitos T cooperadores se convierten en células con memoria.

Los linfocitos T $CD4^+CD25^+FOXP3^+$ supresores inhiben las respuestas inmunitarias de otros linfocitos.

Una vez que las reacciones inmunitarias se inician por el contacto con el antígeno, el sistema inmunitario es capaz de controlar la magnitud de esta respuesta y de terminarla en el transcurso del tiempo. Ciertos linfocitos T llamados **linfocitos T supresores** disminuyen o suprimen las respuestas de los otros linfocitos al antígeno. La caracterización de estas células ha resultado difícil; sin embargo, estudios recientes han demostrado convincentemente que estas células pertenecen a la población de los linfocitos T $CD4^+$ que coexpresan las proteínas marcadoras CD25 y FOXP3. Los **linfocitos T $CD4^+CD25^+FOXP3^+$ supresores** se originan en el timo y constituyen más o menos el 5% de la población total de los linfocitos T. Secretan citocinas, como IL-10 y factor de crecimiento transformador β (TGF-β), este último un supresor potente de la proliferación de clases específicas de células efectoras T y B.

Los linfocitos T supresores disminuyen o suprimen la formación de anticuerpos por los linfocitos B, al igual que reducen la capacidad de los CTL para desarrollar una respuesta inmunita-

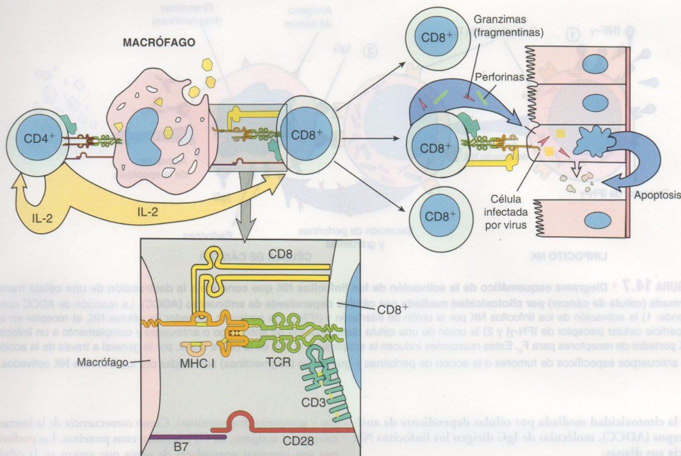


FIGURA 14.8 • Diagrama esquemático de la activación de los linfocitos T que conduce a la eliminación de una célula infectada por virus. El complejo TCR-CD3 en un linfocito T CD4⁺ cooperador reconoce el antígeno extraño exhibido en una molécula MHC II en la superficie de un macrófago. Este reconocimiento desencadena una respuesta rápida de los linfocitos B y la liberación de interleucina 2 (*IL-2*). El mismo macrófago también expresa moléculas MHC I (al igual que todas las demás células del organismo) que interaccionan con el TCR adecuado en la superficie de un linfocito T CD8⁺ citotóxico. El linfocito T CD8⁺ citotóxico también posee receptores de IL-2. La unión de IL-2 a estos receptores estimula la célula para que se divida y se diferencie. Los linfocitos T CD8⁺ citotóxicos nuevos migran hacia el sitio de la infección por el virus. Allí los TCR reconocen los antígenos exhibidos del virus en la superficie de las moléculas MHC I de las células infectadas. Luego de reconocer con éxito estas proteínas "no propias", los linfocitos T CD8⁺ citotóxicos secretan perforinas y granzimas que destruyen las células infectadas.

ria mediada por células. Cumplen funciones importantes en las reacciones de hipersensibilidad retardada (reacciones alérgicas) al inhibir las respuestas a los antígenos que ingresan en el organismo a través de la piel o las mucosas. También son importantes en la prevención del rechazo de los injertos. Los linfocitos T supresores también actuarían en la regulación de la maduración de las células eritroides en la médula ósea.

Los linfocitos T activados sintetizan una variedad de citocinas.

Las **citocinas** son sustancias polipeptídicas solubles, sintetizadas principalmente por linfocitos T activados, que afectan la función de células efectoras del sistema inmunitario (linfocitos T y B), monocitos, macrófagos y otras APC. En general, las citocinas y los factores de crecimiento son de índole semejante; sin embargo, la distinción entre ellos está relacionada con sus efectos sobre su población de dianas celulares. Las citocinas se definen como sustancias que participan en los mecanismos de defensa inmunológica y actúan sobre los linfocitos, mientras que los factores de crecimiento actúan sobre otras células somáticas. Entre estas sustancias hay agentes quimiotácticos y mitóticos, factores inhibidores de la migración, interferón e interleucinas. Las citocinas sirven como mensajeros químicos entre las células del sistema inmunitario y actúan localmente sobre la misma célula que las secretó (control autocrino) o sobre células vecinas (control paracrino). En una forma semejante a la de las hormonas, también comunicarían el estado del sistema inmunitario a células en otros sistemas (p. ej., sistema nervioso central, sistema endocrino y sistema hematopoyético). Las citocinas actúan a través de receptores específicos. En consecuencia, las células reguladas por las citocinas poseen receptores citocínicos.

Las **interleucinas** son sintetizadas en su mayor parte por los linfocitos T CD4⁺ cooperadores y en menor medida por los monocitos, los macrófagos y las células endoteliales. Las interleucinas promueven la proliferación y la diferenciación de los linfocitos T, los linfocitos B y las células hematopoyéticas. En la actualidad se conocen más de 29 interleucinas. La interleucina 2 fue la primera citocina que se descubrió y se caracterizó. En varios trastornos inmunodeficitarios, en la sepsis bacteriana, en ciertos cánceres linfoides y en enfermedades autoinmunitarias se han identificado mutaciones en

los genes codificadores de varios receptores de citocinas. Por ejemplo, las personas con una mutación en el gen del receptor de la IL-2 no pueden generar una respuesta inmunitaria eficaz contra las infecciones micobacterianas. Las citocinas se han utilizado con resultados prometedores para impedir el rechazo de los trasplantes, revertir las deficiencias celulares después de la quimioterapia y la radioterapia y tratar ciertos cánceres. Las funciones principales de una selección de interleucinas se reseñan en el Cuadro 14.3.

Células presentadoras de antígenos

Las células presentadoras de antígenos (APC) interaccionan con los linfocitos T $CD4^+$ cooperadores para facilitar las respuestas inmunitarias.

La interacción entre la mayoría de los antígenos y los anticuerpos en la superficie de los linfocitos B es insuficiente para estimular las respuestas inmunitarias. El antígeno tiene que ser fragmentado en péptidos pequeños y presentado por las APC en conjunto con moléculas MHC II a los linfocitos T $CD4^+$ cooperadores adecuados. El antígeno también puede ser procesado como una parte del mecanismo de activación de los linfocitos B. Las APC en su mayoría pertenecen al sistema fagocítico mononuclear (MPS) (que se describe en el Capítulo 6, Tejido conjuntivo, p. 185). Entre las APC se encuentran los **macrófagos**, los **macrófagos perisinusoidales (células de Kupffer)** del hígado, las **células de Langerhans** de la epidermis y las **células dendríticas** del bazo y los ganglios linfáticos. Dos APC que no pertenecen al MPS son los **linfocitos B** y las **células epiteliorreticulares tipos II y III** del timo.

Para presentar un antígeno a un linfocito T cooperador, la APC primero procesa intracelularmente el antígeno y luego exhibe los péptidos antigénicos en su superficie. El procesamiento de los antígenos comienza cuando la APC incorpora el antígeno por endocitosis y lo descompone en péptidos de 8 a 10 aminoácidos. En el compartimiento endosómico de la APC los péptidos se unen a moléculas MHC II. Luego, el complejo antígeno-MHC II se trasloca a la membrana plasmática de la APC y se exhibe en la superficie celular (Fig. 14.9).

Además de actuar como APC, los macrófagos desempeñan otras funciones decisivas en la respuesta inmunitaria.

Además de presentar antígenos a los linfocitos T y B, los **macrófagos** tienen otras funciones importantes, si bien inespecíficas, en la respuesta inmunitaria:

- Incorporan por endocitosis y degradan parcialmente los antígenos proteicos y polisacáridos antes de presentarlos en conjunto con las moléculas MHC II a los linfocitos T $CD4^+$ cooperadores.
- Digieren microorganismos patógenos a través de la acción lisosómica en combinación con los linfocitos T $CD4^+$ cooperadores.
- Secretan múltiples citocinas entre las que se encuentran linfocinas, componentes del complemento e interleucinas, así como hidrolasas ácidas, proteasas y lipasas.

A continuación del contacto con un antígeno, los macrófagos sufren un proceso de activación que se caracteriza por múltiples cambios morfológicos y funcionales. El macrófago aumenta de tamaño y también aumenta la cantidad de lisosomas y vacuolas citoplasmáticas. El macrófago activado se torna ávidamente fagocítico e incrementa su capacidad de lisar los microorganismos patógenos fagocitados (Fig. 14.10).

Los macrófagos activados destruyen las bacterias y los antígenos extraños que han fagocitado.

Los **macrófagos** también cumplen una función importantísima al secuestrar y eliminar materiales extraños y microorganismos que no despiertan una respuesta inmunitaria o que son fagocitados pero no digeridos. Aquí se incluyen partículas orgánicas e inorgánicas (p. ej., partículas de carbón), pigmento (p. ej., de los tatuajes), celulosa y asbesto, así como los bacilos de la tuberculosis y la lepra y los microorganismos que causan el paludismo y otras enfermedades. En estos casos los macrófagos suelen fusionarse para formar **células gigantes de cuerpo extraño** o **células gigantes de Langhans** (ambos tipos celulares multinucleados), que aíslan las sustancias extrañas o los agentes patógenos, respectivamente.

■ TEJIDOS Y ÓRGANOS LINFÁTICOS

Vasos linfáticos

Los vasos linfáticos son la vía por la cual las células y las moléculas grandes retornan a la sangre desde los espacios del tejido.

Los **vasos linfáticos** comienzan como redes de capilares ciegos en el tejido conjuntivo laxo. Son muy abundantes bajo la epidermis y el epitelio superficial de las membranas mucosas. Estos vasos extraen sustancias y líquido de los espacios extracelulares del tejido conjuntivo para formar la linfa. Dado que las paredes de los capilares linfáticos son más permeables que las de los capilares sanguíneos, las moléculas grandes como los antígenos y las células se introducen con más facilidad en los primeros que en los segundos.

Conforme circula por los vasos linfáticos, la linfa atraviesa los ganglios linfáticos. Dentro de los ganglios, las sustancias extrañas (antígenos) transportadas en la linfa son atrapadas por las células dendríticas foliculares. El antígeno expuesto en la superficie de las células dendríticas foliculares puede ser procesado por APC que hay dentro del ganglio linfático.

Los linfocitos circulan tanto en los vasos linfáticos como en los vasos sanguíneos.

La circulación de los linfocitos a través de los vasos linfáticos y sanguíneos permite que se desplacen de una parte del sistema linfático a otra en diferentes etapas de su desarrollo y alcancen los sitios del cuerpo donde se necesitan. Los linfocitos transportados por la linfa entran en los ganglios linfáticos a través de los **vasos linfáticos aferentes**, mientras que los linfocitos que circulan en la sangre se introducen en el parénquima ganglionar a través de las paredes de las **vénulas poscapilares (vénulas de endotelio alto [HEV])** (Fig. 14.11). Los linfocitos B y T migran hacia diferentes regiones del ganglio linfático donde se asientan. Algunos linfocitos atraviesan el parénquima ganglionar y lo abandonan a través de los **vasos linfáticos eferentes**, que se reúnen con muchos otros más para finalmente formar el conducto linfático derecho o el conducto torácico (a la izquierda). Estos dos conductos terminan por desembocar en la circulación sanguínea a la altura del ángulo venoso yugulosubclavio en la base del cuello. Desde aquí, los linfocitos se transportan hacia los diversos tejidos linfáticos a través de los vasos sanguíneos.

CUADRO 14.1 Características de las interleucinas

Nombre	Símbolo	Fuente	Funciones principales
Interleucina 1	IL-1	Neutrófilos, monocitos, macrófagos, células endoteliales	Estimula diversas células en la respuesta inflamatoria Induce hipertermia Facilita la proliferación de los linfocitos T CD4⁺ y la proliferación y la diferenciación de los linfocitos B
Interleucina 2	IL-2	Linfocitos T CD4⁺	Induce la proliferación y la diferenciación de los linfocitos T CD4⁺ y en menor medida de los linfocitos T CD8⁺, los linfocitos B y los linfocitos NK
Interleucina 3	IL-3	Linfocitos T CD4⁺	Induce la proliferación de las células madre hematopoyéticas
Interleucina 4	IL-4	Linfocitos T CD4⁺, mastocitos	Induce la proliferación y la diferenciación de los linfocitos B y de los linfocitos T CD4⁺ Activa los macrófagos Promueve la síntesis de IgE e IgG
Interleucina 5	IL-5	Linfocitos T CD4⁺	Induce la proliferación y la diferenciación de los eosinófilos Estimula los linfocitos B para que secreten IgA
Interleucina 6	IL-6	Células endoteliales, neutrófilos, macrófagos, linfocitos T	Estimula la diferenciación de las células hematopoyéticas Induce la proliferación de los linfocitos B activados
Interleucina 7	IL-7	Células adventicias de la médula ósea	Estimula la proliferación y la diferenciación de los progenitores de los linfocitos T y B
Interleucina 8	IL-8	Macrófagos, células endoteliales	Actúa como factor quimiotáctico sobre los linfocitos T y los neutrófilos
Interleucina 9	IL-9	Linfocitos T CD4⁺	Facilita la proliferación de los linfocitos T CD4⁺ (pero no de los linfocitos T CD8⁺) Estimula la proliferación de las células hematopoyéticas Activa los mastocitos
Interleucina 10	IL-10	Macrófagos, linfocitos T	Actúa sobre los linfocitos T como un factor inhibidor de la síntesis de citocinas Inhibe las funciones de los macrófagos
Interleucina 11	IL-11	Macrófagos	Facilita la proliferación de células hematopoyéticas, en su mayoría megacariocitos
Interleucina 12	IL-12	Linfocitos T	Estimula la proliferación de los linfocitos NK, los linfocitos T CD4⁺ y los linfocitos T CD8⁺
Interleucina 13	IL-13	Linfocitos T	Modula las respuestas de los linfocitos B y promueve la síntesis de IgE
Interleucina 14	IL-14	Linfocitos T, células dendríticas foliculares	Induce la producción de linfocitos B con memoria
Interleucina 15	IL-15	Linfocitos T, monocitos	Induce la proliferación y la diferenciación de los linfocitos T CD8⁺
Interleucina 16	IL-16	Linfocitos T	Activa la migración de los linfocitos T CD8⁺, los monocitos y los eosinófilos
Interleucina 17	IL-17	Linfocitos T CD4⁺ con memoria	Estimula las células endoteliales y los fibroblastos para que secreten citocinas

• RECUADRO 14.3 Correlación clínica: virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) y síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida)

El **virus de la inmunodeficiencia humana (HIV**, de la nomenclatura internacional en inglés *human immunodeficiency virus*) es un retrovirus de RNA que contiene una enzima llamada *transcriptasa inversa*. Este virus causa el **síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida)**. El HIV tiene un período de incubación que puede durar hasta 11 años antes de que aparezcan los signos y los síntomas clínicos del sida. La gran mayoría de las personas infectadas por el virus al final desarrollan el sida. El HIV se introduce en los linfocitos T cooperadores porque se une a moléculas CD4. Luego, el virus inyecta su propia información genética en el citoplasma celular (Fig. F14.3.1). Esta información genética inyectada consiste en RNA monocatenario. El RNA del virus se incorpora en el genoma del linfocito T infectado por transcripción inversa en DNA. El DNA transcrito se incorpora entonces en el DNA de la célula hospedadora. Después, el linfocito T hace copias del virus que abandonan la célula por exocitosis. Estas partículas de HIV luego infectan otros linfocitos T cooperadores. El sistema inmunitario responde a esta situación con la producción de linfocitos T $CD8^+$ citotóxicos y anticuerpos dirigidos contra la partículas del virus. Los linfocitos T $CD8^+$ citotóxicos destruyen los linfocitos T $CD4^+$ cooperadores infectados por el HIV y así reducen la cantidad de los linfocitos T cooperadores (el recuento de los linfocitos T $CD4^+$ cooperadores se utiliza como indicador clínico de la progresión de la infección por HIV). Conforme se agota la población de los linfocitos T $CD4^+$ cooperadores, las personas infectadas al final se tornan incapaces de generar una respuesta inmunitaria contra las infecciones bacterianas o víricas. Suelen morir a causa de infecciones secundarias producidas por microorganismos oportunistas o de tumores malignos (cáncer).

El tratamiento anti-HIV es la estrategia principal contra la infección por HIV y el sida. La azidotimidina (AZT), un inhibidor de la transcriptasa inversa, fue el primer fármaco prometedor que se utilizó para tratar la infección por HIV. En la actualidad, lo más eficaz es una terapia farmacológica múltiple conocida como terapia antirretroviral muy activa (HAART = *highly active antiretroviral therapy*), que usa una combinación de varios agentes quimioterápicos. Éstos comprenden inhibidores nucleosídicos y no nucleosídicos de la transcriptasa inversa e inhibidores de proteasas del HIV. La HAART ofrece varias ventajas sobre la monoterapia, como acción sinérgica de las dosis, reducción de los efectos colaterales y disminución de la resistencia a los fármacos.

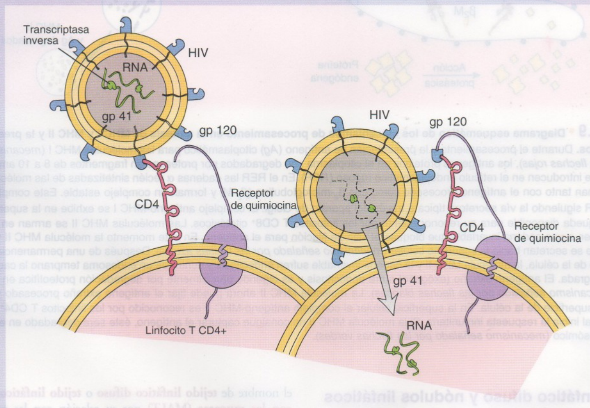


FIGURA F14.3.1 • Diagrama esquemático de la interacción entre el HIV y el linfocito T $CD4^+$ cooperador. El virus de la inmunodeficiencia humana (*HIV*) es el virus de RNA que causa el sida. Este agente contiene la enzima transcriptasa inversa. El virus se introduce en el linfocito T $CD4^+$ cooperador al unirse a la molécula CD4 e inyectar su información genética en el citoplasma celular. Moléculas accesorias de la superficie celular, como la gp120, ayudan a que el virus entre en la célula. Estas proteínas interaccionan con las moléculas CD4. La información genética inyectada se incorpora en el genoma de la célula hospedadora a través de la transcripción inversa del RNA en un DNA. Este DNA que contiene información del virus después se incorpora en el DNA del hospedador.

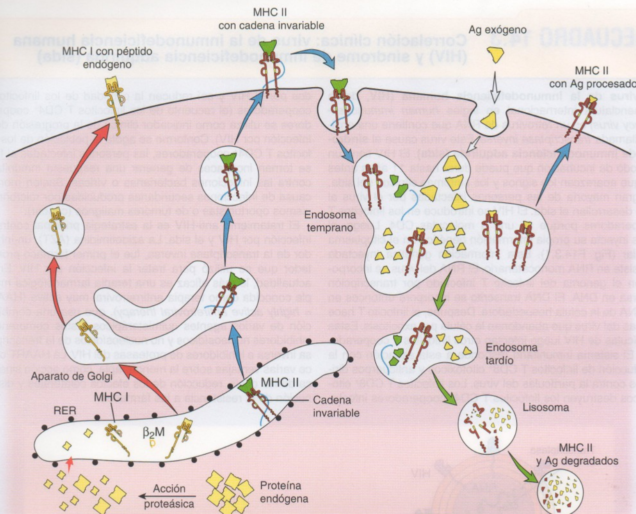


FIGURA 14.9 • **Diagrama esquemático de los mecanismos de procesamiento en la síntesis de MHC I y MHC II y la presentación de antígenos.** Durante el procesamiento y la presentación de antígeno (*Ag*) citoplasmático para las moléculas MHC I (*mecanismo señalado por las flechas rojas*), los antígenos proteicos en el citoplasma son degradados por proteasas en fragmentos de 8 a 10 aminoácidos que luego se introducen en el retículo endoplasmático rugoso (*RER*). En el RER las cadenas α recién sintetizadas de las moléculas MHC I interaccionan tanto con el antígeno procesado como con β_2-microglobulina (*β_2-M*) y forman un complejo estable. Este complejo abandona el RER siguiendo la vía secretora típica a través del aparato de Golgi. El complejo antígeno-MHC I se exhibe en la superficie celular, donde queda disponible para su reconocimiento por los linfocitos T CD8⁺ citotóxicos. Las moléculas MHC II se arman en el RER y luego se unen a una cadena invariable que bloquea el sitio de fijación para el antígeno. En este momento la molécula MHC II y la cadena invariable se secretan hacia la superficie celular (*mecanismo señalado por las flechas azules*). Después de una permanencia corta en la superficie de la célula, la molécula MHC II y la cadena invariable sufren endocitosis y dentro de un endosoma temprano la cadena invariable se degrada. El antígeno extraño (exógeno) sufre endocitosis y es digerido parcialmente por degradación proteolítica en los endosomas (*mecanismo señalado por las flechas blancas*). La molécula MHC II ahora puede fijar el antígeno extraño procesado y retornar con él a la superficie de la célula. En la superficie celular el complejo antígeno-MHC II es reconocido por los linfocitos T CD4⁺ cooperadores, lo cual inicia la respuesta inmunitaria. Si la molécula MHC II no consigue capturar el antígeno, éste será degradado en el compartimiento lisosómico (*mecanismo señalado por las flechas verdes*).

Tejido linfático difuso y nódulos linfáticos

El tejido linfático difuso y los nódulos linfáticos protegen el organismo contra los agentes patógenos y son el sitio de la respuesta inmunitaria inicial.

El tubo digestivo, las vías respiratorias y el sistema urogenital se hallan protegidos por acumulaciones de tejido linfático que no está encerrado por una cápsula. Los linfocitos y otras células libres de este tejido se sitúan en la **lámina propia** (tejido subepitelial) de la mucosa de estos tres sistemas. Esta forma de tejido linfático recibe el nombre de **tejido linfático difuso** o **tejido linfático asociado con las mucosas (MALT)** por su relación con las membranas mucosas (Fig. 14.12). La ubicación de estas células es estratégica porque así pueden interceptar los antígenos e iniciar una respuesta inmunitaria. Después del contacto con el antígeno se desplazan hasta los ganglios linfáticos regionales donde proliferan y se diferencian. La progenie de estas células retorna luego a la lámina propia en la forma de linfocitos B y T efectores.

La importancia del **tejido linfático difuso** en la protección del organismo contra los antígenos está señalada por dos factores:

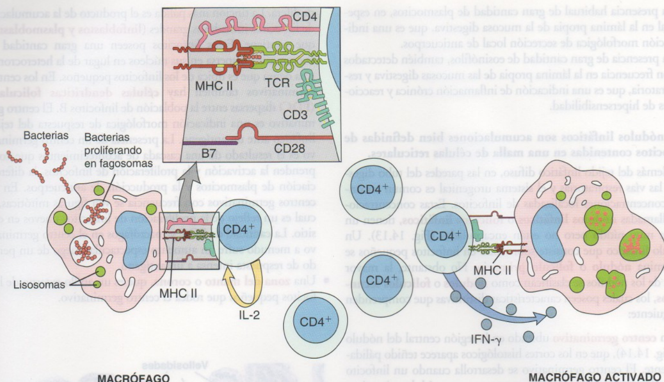


FIGURA 14.10 • Activación del macrófago por el linfocito T CD4+ cooperador. Los linfocitos T CD4+ cooperadores reconocen el antígeno bacteriano expresado en el contexto de las moléculas MHC II en la superficie de un macrófago que ha fagocitado las bacterias. El reconocimiento de las moléculas MHC II activa el linfocito T que, a su vez, secreta IL-2. La IL-2 actúa como hormona autocrina al estimular la mitosis y la diferenciación del linfocito T. Los linfocitos T CD4+ cooperadores nuevos también interaccionan con las moléculas MHC II y liberan interferón γ (*IFN-γ*). Esta citocina estimula el macrófago para que destruya las bacterias dentro de sus fagosomas. Las moléculas CD4 en la superficie del linfocito T también potencian las reacciones antibacterianas.

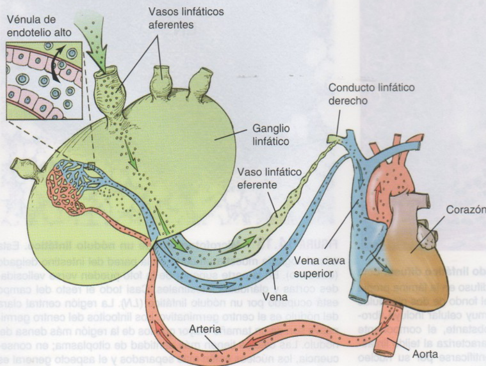


FIGURA 14.11 • Diagrama que ilustra la circulación de los linfocitos en el organismo. Los linfocitos se introducen en los ganglios linfáticos por dos vías: los vasos linfáticos aferentes y a través de la pared de las vénulas de endotelio alto (HEV) en la corteza profunda. Algunos linfocitos se desplazan hacia las regiones T y B del ganglio, mientras que otros atraviesan el parénquima ganglionar y lo abandonan a través de un vaso linfático eferente. Por último, los linfocitos llegan a un vaso linfático de gran calibre –en este caso el conducto linfático derecho– que desemboca en el ángulo que forman la vena yugular interna y la vena subclavia a cada lado de la base del cuello. Los linfocitos continúan su camino hacia el lado arterial de la circulación, a través de las arterias, hasta los tejidos linfáticos del organismo o hasta los demás tejidos donde participan en las reacciones inmunitarias. Desde los tejidos linfáticos, los linfocitos retornan a los ganglios linfáticos y se introducen en ellos a través de las HEV.

- La presencia habitual de gran cantidad de plasmocitos, en especial en la lámina propia de la mucosa digestiva, que es una indicación morfológica de secreción local de anticuerpos.
- La presencia de gran cantidad de eosinófilos, también detectados con frecuencia en la lámina propia de las mucosas digestiva y respiratoria, que es una indicación de inflamación crónica y reacciones de hipersensibilidad.

Los nódulos linfáticos son acumulaciones bien definidas de linfocitos contenidas en una malla de células reticulares.

Además del tejido linfático difuso, en las paredes del tubo digestivo, las vías respiratorias y el sistema urogenital es común encontrar concentraciones focalizadas de linfocitos. Estas concentraciones, llamadas **nódulos linfáticos** o **folículos linfáticos**, tienen un límite muy nítido pero no están encapsuladas (Fig. 14.13). Un nódulo linfático que consiste sobre todo en linfocitos pequeños se denomina **nódulo** o **folículo primario**. No obstante, la mayor parte de los nódulos se clasifican como **nódulos** o **folículos secundarios**, los cuales poseen características distintivas que comprenden lo siguiente:

- Un **centro germinativo** ubicado en la región central del nódulo (Fig. 14.14), que en los cortes histológicos aparece teñido pálidamente. El centro germinativo se desarrolla cuando un linfocito que ha reconocido un antígeno retorna a un nódulo primario y prolifera. La tinción más pálida es el producto de la acumulación de linfocitos inmaduros grandes (**linfoblastos y plasmoblastos**) que contiene. Estos linfocitos poseen una gran cantidad de eucromatina dispersa en sus núcleos en lugar de la heterocromatina densa que es típica de los linfocitos pequeños. En los centros germinativos también hay **células dendríticas foliculares (FDC)** dispersas entre la población de linfocitos B. El centro germinativo es una indicación morfológica de respuesta del tejido linfático ante un antígeno. La presencia de un centro germinativo es el resultado de una cascada de acontecimientos que comprenden la activación y la proliferación de linfocitos, la diferenciación de plasmocitos y la producción de anticuerpos. En los centros germinativos con frecuencia se ven figuras mitóticas, lo cual es un reflejo de la proliferación de linfocitos nuevos en este sitio. La cantidad de FDC y macrófagos en el centro germinativo a menudo sufre un aumento espectacular luego de un período de respuesta intensa a un antígeno.
- Una **zona del manto** o **corona**, que es un anillo externo de linfocitos pequeños que rodea el centro germinativo.

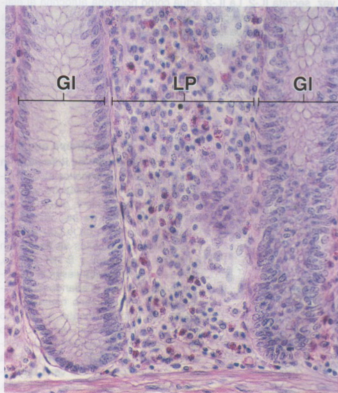


FIGURA 14.12 • Microfotografía de tejido linfático difuso. Esta microfotografía muestra el tejido linfático difuso en la lámina propia (*LP*) del intestino grueso. También se ve el fondo de dos glándulas intestinales (*GI*). El tejido linfático difuso muy celular incluye fibroblastos, plasmocitos y eosinófilos. No obstante, el componente celular más abundante, cuya presencia caracteriza al tejido linfático difuso, es el linfocito que puede identificarse por su núcleo redondeado, pequeño e hipercromático. 320 ×.

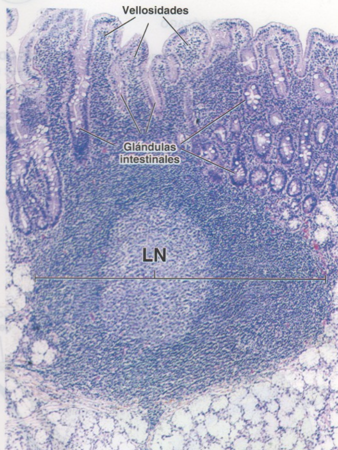


FIGURA 14.13 • Microfotografía de un nódulo linfático. Esta microfotografía muestra un corte de la pared del intestino delgado (duodeno). En la parte superior de la foto pueden verse vellosidades cortas y glándulas intestinales. Casi todo el resto del campo está ocupado por un nódulo linfático (*LN*). La región central clara del nódulo es el centro germinativo. Los linfocitos del centro germinativo son de un tamaño mayor que los de la región más densa del nódulo. Las células tienen más cantidad de citoplasma; en consecuencia, los núcleos están más separados y el aspecto general es el de una masa celular menos compacta. 120 ×.

Los nódulos linfáticos suelen hallarse en estructuras asociadas con el tubo digestivo como las amígdalas, las placas de Peyer del íleon y el apéndice vermiforme.

Por lo general, los nódulos están dispersos individualmente de manera aleatoria. En el tubo digestivo, sin embargo, algunas **acumulaciones de nódulos linfáticos** aparecen en sitios específicos. Estas acumulaciones se encuentran en:

- Las **amígdalas**, que forman un anillo de tejido linfático en la entrada de la orofaringe. Todas las amígdalas contienen aglomeraciones de nódulos linfáticos: las **amígdalas faríngeas** o **adenoides**, ubicadas en el techo de la faringe; las **amígdalas palatinas**, o amígdalas a secas, situadas detrás el istmo de las fauces (entre los arcos palatogloso y palatofaríngeo) y las **amígdalas linguales**, ubicadas en la base de la lengua. Las amígdalas palatinas están compuestas por acumulaciones densas de tejido linfático en la membrana mucosa. El epitelio estratificado plano o escamoso que forma la superficie amigdalina se invagina en el tejido conjuntivo subyacente en varios sitios para producir las **criptas amigdalinas** (Fig. 14.15). Las paredes de estas criptas suelen tener nódulos linfáticos abundantes. Al igual que otras acumulaciones de nódulos linfáticos, las amígdalas no poseen vasos linfáticos aferentes; no obstante, la linfa drena desde el tejido linfático amigdalino a través de vasos linfáticos eferentes.
- Las **placas de Peyer**, que están situadas en el íleon (la porción más distal del intestino delgado). Consisten en múltiples aglomeraciones de nódulos linfáticos con linfocitos T y B (Fig. 14.16). Además, a lo largo de los intestinos delgado y grueso hay muchos **nódulos linfáticos individuales (solitarios)** que están aislados.
- El **apéndice vermiforme**, que nace del ciego. La lámina propia está muy infiltrada de linfocitos y contiene una abundancia de nódulos linfáticos. **Aunque con frecuencia se dice que el apéndice es un órgano vestigial, la gran cantidad de tejido linfático que contiene durante las primeras etapas de la vida indica que posee una asociación funcional con los órganos bursaequivalentes. Con la edad, el tejido linfático del órgano involuciona y se torna difícil de reconocer.**

Como ya se mencionó, el tejido linfático difuso y los nódulos linfáticos reciben su nombre según la región o el órgano en donde aparecen. En el tubo digestivo se conocen con la denominación colectiva de **tejido linfático asociado con el intestino (GALT)**; en las vías respiratorias se denominan **tejido linfático asociado con los bronquios (BALT)**. El acrónimo **MALT**, que significa **tejido linfático asociado con las mucosas**, incluye tanto el GALT como el BALT. El tejido linfático difuso y los nódulos linfáticos del MALT se hallan en muchas otras regiones del organismo (p. ej., el sistema genital femenino) en las que la mucosa está expuesta al medio ambiente externo. El **tejido linfático asociado con la piel (SALT)**, en cambio, es un ejemplo de tejido linfático que se asocia con el revestimiento cutáneo. Todos los nódulos linfáticos aumentan de tamaño como consecuencia de la exposición a un antígeno.

Ganglios linfáticos

Los ganglios linfáticos son órganos encapsulados pequeños que están en el trayecto de los vasos linfáticos.

Los **ganglios linfáticos** son órganos linfáticos pequeños encapsulados, de forma arriñonada. Su tamaño varía entre 1 mm (apenas visibles a simple vista) y 1 a 2 cm en su diámetro mayor. Los ganglios linfáticos están situados a lo largo de los vasos linfáticos (Fig.

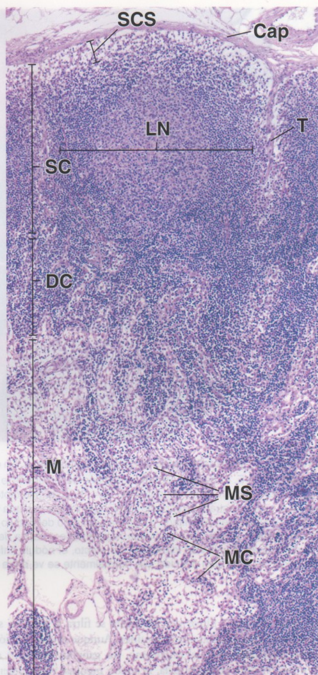
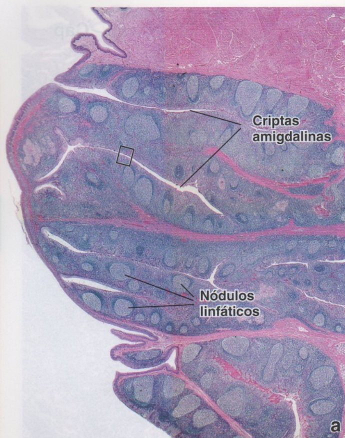


FIGURA **14.14** • **Microfotografía de un ganglio linfático.** En esta microfotografía se ve la corteza superficial (*SC*), la corteza profunda (*DC*) y la médula (*M*) de un ganglio linfático en un preparado de rutina teñido con H-E. La cápsula (*Cap*), compuesta por tejido conjuntivo denso, emite trabéculas (*T*) que se introducen en el parénquima del órgano. Bajo la cápsula está el seno subcapsular (*SCS*) que recibe la linfa proveniente de los vasos linfáticos aferentes que la perforan. El seno subcapsular es continuo con los senos trabeculares que transcurren a lo largo de las trabéculas. La corteza superficial contiene los nódulos linfáticos (*LN*), mientras que la corteza profunda es anodular. Esta última consiste en linfocitos muy juntos y contiene las singulares vénulas de endotelio alto (que no son visibles con este aumento). La médula está compuesta por bandas estrechas anastomosadas de tejido linfático que reciben el nombre de cordones medulares (*MC*). Los cordones están separados por espacios claros, los senos medulares (*MS*). Los senos medulares reciben linfa de los senos trabeculares, así como también linfa que se ha filtrado a través del tejido cortical. 140 ×.



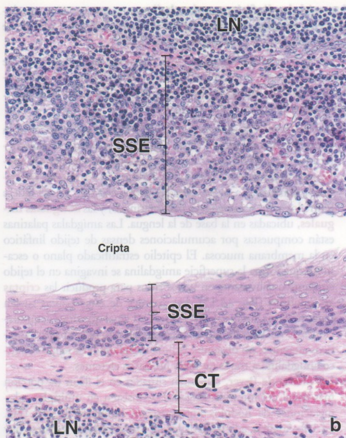


FIGURA 14.15 • Microfotografías de amígdala palatina. a. En esta microfotografía se ve con poco aumento un corte de amígdala palatina teñido con H-E. El epitelio estratificado plano de la superficie de la amígdala se invagina en el tejido conjuntivo subyacente en varios sitios para formar las criptas amigdalinas. 25 ×. **b.** Esta microfotografía de la región contenida en el rectángulo de **a** muestra con más aumento el epitelio estratificado plano (*SSE*) que reviste la cripta amigdalina. En la porción de la foto que está debajo de la luz de la cripta, el SSE aparece bien delimitado y se halla separado del nódulo linfático (*LN*) por una capa de tejido conjuntivo (*CT*). En la porción superior de la imagen, el SSE apenas puede reconocerse a causa de la gran infiltración linfocítica; sin embargo, las células epiteliales están allí, aunque sean difíciles de identificar. En efecto, el nódulo linfático ha proliferado dentro del epitelio, lo ha distorsionado y ha hecho desaparecer el límite bien definido que normalmente se ve entre el tejido epitelial y el tejido conjuntivo. 450 ×.

14.17) y sirven como filtros por los cuales se filtra la linfa en su camino hacia el sistema vascular sanguíneo. Aunque su distribución está generalizada en todo el organismo, los ganglios linfáticos se concentran en sitios como la axila, la región inguinal y los mesenterios.

En relación con el ganglio linfático hay dos tipos de vasos linfáticos:

- **Vasos linfáticos aferentes**, que transportan la linfa hacia el ganglio y lo penetran en varios puntos de la superficie convexa de la cápsula.
- **Vasos linfáticos eferentes**, que extraen la linfa del ganglio a la altura del hilio, una depresión en la superficie ganglionar cóncava que también sirve como punto de entrada y salida para vasos sanguíneos y nervios.

Téngase en cuenta que los linfocitos activados, que permanecen en el ganglio linfático para proliferar y diferenciarse, son transportados hacia el ganglio principalmente por los vasos sanguíneos.

Los elementos de sostén del **ganglio linfático** son:

- **Cápsula**, compuesta de tejido conjuntivo denso que rodea el ganglio,
- **Trabéculas**, también compuestas de tejido conjuntivo denso, que se extienden desde la cápsula hacia el interior del ganglio para formar un armazón grueso y
- **Tejido reticular**, compuesto de células reticulares y fibras reticulares que forman una fina malla de sostén en todo el resto del órgano (Fig. 14.18). La malla reticular de los tejidos y los órganos linfáticos (excepto el timo) consiste en células de origen mesenquimático y las fibras reticulares y la sustancia fundamental producidas por esas células.

Células de la malla reticular

La malla reticular del ganglio linfático contiene varios tipos de células que cumplen funciones diferentes en la generación de las respuestas inmunitarias.

Las **células de la malla reticular** aparecen estrelladas o alargadas con un núcleo eucromático ovalado y una pequeña cantidad de citoplasma acidófilo. Estas células pueden captar colorantes y materiales coloidales. La inmunocitoquímica y la microscopia electrónica de transmisión han permitido distinguir varias poblaciones de estas células.

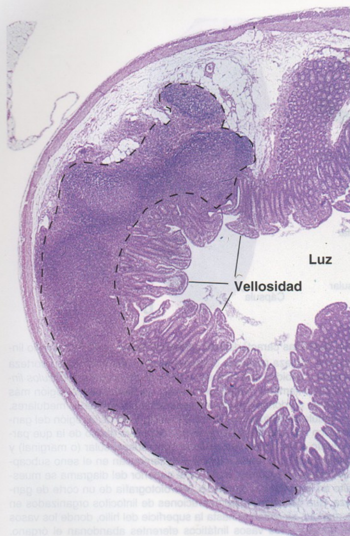


FIGURA 14.16 • **Microfotografía de aglomeraciones de nódulos en la pared del íleon.** Esta microfotografía de un corte histológico visto con poco aumento provee un ejemplo de nódulos aglomerados. En el íleon son típicos los nódulos linfáticos múltiples (indicados por las *líneas de puntos*) con centros germinativos visibles. Esta acumulación de tejido linfático se conoce como *placa de Peyer*. Los nódulos se originan en la lámina propia y se extienden en la submucosa del íleon. 5 ×.

- **Células reticulares**, que son indistinguibles de los fibroblastos típicos. Estas células sintetizan y secretan el colágeno tipo III (fibras reticulares) y la sustancia fundamental asociada que forma la estroma visible con el microscopio óptico (Lámina 38, p. 480). Las prolongaciones citoplasmáticas alargadas de estas células envuelven los haces de fibras reticulares, con lo que aíslan eficazmente estos componentes estructurales del parénquima de los tejidos y los órganos linfáticos (Fig. 14.19). Además de su función de sostén, expresan moléculas de superficie y producen sustancias que atraen linfocitos T, linfocitos B y células dendríticas.
- **Células dendríticas (DC)**, que son APC singulares derivadas de la médula ósea. Las DC buscan sustancias extrañas en el medio local que luego procesan y presentan a linfocitos T programados para reaccionar contra antígenos específicos. Son mucho más eficientes en la presentación de antígenos que otras APC y pueden presentar prácticamente cualquier forma de antígeno proteico en moléculas tanto MHC I como MHC II. Expresan una concentración excepcionalmente alta de MHC II y moléculas coestimuladoras necesarias para la activación de los linfocitos T. En el ganglio linfático las DC suelen estar ubicadas en las regiones con linfocitos T abundantes.
- **Macrófagos**, los cuales son tanto fagocitos como células presentadoras de antígenos que expresan MHC I, MHC II y moléculas coestimuladoras. Sin embargo, los niveles de expresión de MHC II y moléculas coestimuladoras son mucho menores que los de las células dendríticas, lo que los convierte en APC menos eficientes. En cambio, tienen una capacidad enorme para la endocitosis y la digestión de los materiales incorporados. La estructura, las características microscópicas y las funciones de los macrófagos se describen en el Capítulo 6, Tejido conjuntivo.
- **Células dendríticas foliculares (FDC)**, que poseen una abundancia de prolongaciones citoplasmáticas muy finas y ramificadas que se interdigitan entre los linfocitos B en los centros germinativos (Fig. 14.20). Los complejos antígeno-anticuerpo se adhieren a las prolongaciones citoplasmáticas dendríticas por medio de los receptores para el fragmento F_c de los anticuerpos y la célula puede retener el antígeno sobre su superficie durante semanas, meses o años. Aunque este mecanismo es semejante al de la adhesión de los complejos antígeno-anticuerpo a los macrófagos, el antígeno no suele sufrir endocitosis, como ocurre en el caso del macrófago. Por consiguiente, las FDC no son APC porque carecen de moléculas MHC II.

Arquitectura general del ganglio linfático

El **parénquima del ganglio linfático** está dividido en una corteza y una médula (Fig. 14.21). La **corteza** forma la porción externa del ganglio excepto a la altura del hilio. Consiste en una masa densa de tejido linfático (malla reticular, células dendríticas, células dendríticas foliculares, linfocitos, macrófagos y plasmocitos) y senos linfáticos, que son conductos por los que circula la linfa. La **médula** es la porción interna o profunda del ganglio linfático.

Los linfocitos de la corteza superficial están organizados en nódulos.

Como en los demás sitios, los nódulos linfáticos de la corteza reciben el nombre de nódulos o folículos primarios, si están compuestos principalmente por linfocitos pequeños, y nódulos o folículos secundarios, si poseen un centro germinativo. Los nódulos linfáticos están ubicados en la parte más externa de la corteza, llamada **corteza superficial** o **corteza nodular** (Lámina 37, p. 478). La parte de la corteza que está entre la médula y la corteza superficial carece de nódulos y se denomina **corteza profunda** o **paracorteza**. Esta región contiene la mayor parte de los linfocitos T del ganglio linfático (Fig. 14.22a). A causa de su dependencia del timo, la timectomía perinatal en los animales impide el buen desarrollo de la paracorteza. Por este motivo, la corteza profunda también se conoce como **corteza timodependiente**.

La médula del ganglio linfático se compone de cordones medulares y senos medulares.

La **médula**, o sea la porción más profunda del ganglio linfático, consiste en cordones de tejido linfático separados por senos linfáticos llamados **senos medulares**. Como ya se comentó, una red de células y fibras reticulares atraviesa los cordones y los senos medulares y sirve como el armazón (estroma) del parénquima. Además de las células reticulares, los **cordones medulares** contienen linfocitos (en su mayor parte linfocitos B), macrófagos, células dendríti-

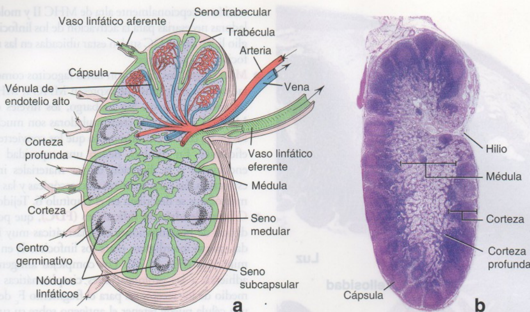


FIGURA **14.17** • **Estructura de un ganglio linfático. a.** Este diagrama ilustra las características generales de un corte del ganglio linfático. El parénquima ganglionar está dividido en una corteza (que incluye la corteza profunda o paracorteza) y una médula. La corteza es la región más externa y contiene aglomeraciones linfocíticas esferoidales u ovoides que reciben el nombre de *nódulos* o *folículos linfáticos.* En un ganglio linfático activo, los nódulos exhiben un centro más claro llamado *centro germinativo.* La médula es la región más interna o profunda del ganglio y consiste en tejido linfático que se distribuye en cordones irregulares separados por los senos medulares. La densa población de linfocitos ubicada entre la corteza superficial y la médula constituye la corteza profunda. Ésta es la región del ganglio que contiene las vénulas de endotelio alto. Alrededor del ganglio linfático hay una cápsula de tejido conjuntivo denso de la que parten trabéculas que se extienden hacia el parénquima. Bajo la cápsula y junto a las trabéculas están el seno subcapsular (o marginal) y los senos trabeculares, respectivamente. Los vasos linfáticos aferentes (*flechas*) perforan la cápsula y desembocan en el seno subcapsular. El seno subcapsular y los senos trabeculares se comunican con los senos medulares. En la parte superior del diagrama se muestra una arteria y una vena y la ubicación de las vénulas de endotelio alto en la corteza profunda. **b.** Microfotografía de un corte de ganglio linfático teñido con H-E. La porción externa más densa es la corteza, que consiste en aglomeraciones de linfocitos organizados en nódulos y en una corteza profunda anodular. La porción más interna, la médula, se extiende hasta la superficie del hilio, donde los vasos sanguíneos arteriales y venosos entran y salen, respectivamente, del ganglio y los vasos linfáticos eferentes abandonan el órgano. Alrededor del ganglio linfático está la cápsula y justo debajo de ella se encuentra el seno subcapsular. 18 ×.

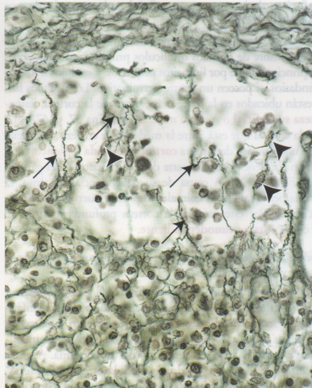


FIGURA **14.18** • **Microfotografía de un ganglio linfático.** En esta impregnación argéntica se ve la cápsula de tejido conjuntivo (*arriba*), el seno subcapsular y la corteza superficial del ganglio (*abajo*). Las fibras reticulares (*flechas*) forman una red anastomótica irregular en toda la estroma ganglionar. Obsérvense los núcleos ovales alargados de las células reticulares (*puntas de flecha*) que están en contacto estrecho con las fibras reticulares en el seno. 640 ×.

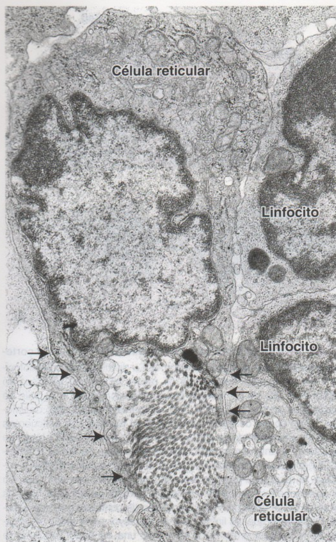


FIGURA 14.19 • Microfotografía electrónica de una célula reticular. Aquí se ve el cuerpo de una célula reticular y sus prolongaciones (*flechas*). La disposición de la célula reticular contiene y aísla las fibrillas colágenas de la exposición a los linfocitos. Obsérvense los linfocitos contiguos a la derecha de la microfotografía. Con el microscopio óptico y técnicas de impregnación argéntica, este haz de fibrillas colágenas se identificaría como una fibra reticular. 12.600 ×.

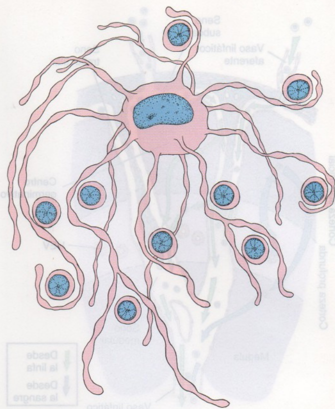


FIGURA 14.20 • Diagrama de una célula dendrítica folicular. Esta célula, que suele hallarse en los centros germinativos, posee múltiples prolongaciones citoplasmáticas filiformes que se interdigitan entre los linfocitos B. Los complejos antígeno-anticuerpo se adhieren a las prolongaciones citoplasmáticas dendríticas por medio de receptores para el fragmento F_c de los anticuerpos. Las células dendríticas foliculares no son células presentadoras de antígenos porque carecen de moléculas MHC II.

cas y plasmocitos (Fig. 14.22b). Los senos medulares convergen cerca del hilio, donde desembocan en los vasos linfáticos eferentes.

La filtración de la linfa en el ganglio linfático ocurre dentro de una red de conductos linfáticos interconectados que reciben el nombre de senos linfáticos.

En el ganglio linfático hay tres tipos de conductos linfáticos llamados senos. Justo bajo la cápsula ganglionar, entre ella y los linfocitos corticales, hay un seno llamado **seno subcapsular**, **seno marginal** o **seno cortical** (Lámina 38, p. 480). Los vasos linfáticos aferentes desagotan su linfa en este seno. Los **senos trabeculares**, que surgen del seno subcapsular, se extienden a través de la corteza a lo largo de las trabéculas y desembocan en los **senos medulares**. Los linfocitos y los macrófagos (o sus prolongaciones) van y vienen con facilidad entre los senos linfáticos y el parénquima del ganglio. Los senos tienen un revestimiento de endotelio que es continuo donde está en contigüidad directa con el tejido conjuntivo de la cápsula o las trabéculas pero discontinuo donde enfrenta el parénquima linfático. Aunque un macrófago esté en el parénquima linfático, con frecuencia envía seudopodios (prolongaciones citoplasmáticas) hacia el interior del seno a través de estas discontinuidades endoteliales. Estos seudopodios inspeccionan la linfa mientras se filtra por el seno.

Los senos linfáticos no son espacios abiertos como los sinusoides sanguíneos. En particular en la médula, las prolongaciones de los macrófagos, junto con las fibras reticulares rodeadas por las prolongaciones de las células reticulares, atraviesan todo el diámetro de la luz sinusal y forman una malla entrecruzada que retarda el flujo libre de la linfa y acrecienta su filtración. Los materiales antigénicos y las células transformadas del cáncer metastásico son atrapados por este filtro mecánico y luego fagocitados por los macrófagos. En el cáncer metastásico el sistema puede ser superado en su eficacia por una cantidad excesiva de células transformadas que fluyen a través de los senos linfáticos; como consecuencia de ello, las células pueden asentarse en el ganglio linfático y crear un nuevo foco de metástasis en este sitio.

El sitio para la absorción de líquido y la entrada de los linfocitos circulantes en el ganglio linfático son las vénulas de endotelio alto (HEV), vasos especializados.

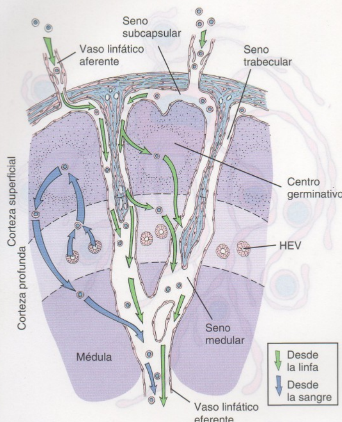


FIGURA 14.21 • Diagrama esquemático de la circulación de los linfocitos en un ganglio linfático. Las *flechas verdes* indican el trayecto de circulación de los linfocitos que entran en el ganglio con la linfa. Los vasos linfáticos aferentes transportan la linfa proveniente de los tejidos circundantes y los ganglios linfáticos vecinos hacia la compleja red de senos linfáticos intraganglionares. La pared de los senos permite que la linfa se filtre con libertad hacia la corteza superficial y profunda para que los linfocitos ejerzan la inmunovigilancia. Los linfocitos que se introducen en el tejido retornan luego a los senos y abandonan el ganglio junto con la linfa. Los linfocitos que migran hacia el ganglio linfático desde la sangre (*flechas azules*) se introducen en la corteza profunda a través de las vénulas de endotelio alto (*HEV*) y también migran hacia la corteza superficial. Aquí, los linfocitos desempeñan las mismas funciones que los linfocitos que ingresan a través de los vasos linfáticos. También abandonan el ganglio por los vasos linfáticos eferentes.

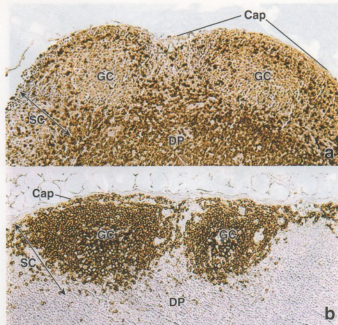


FIGURA 14.22 • Distribución de los linfocitos T y B en la corteza superficial del ganglio linfático. a. La distribución de los linfocitos T en un ganglio linfático de tití (simio arborícola) se visualizó mediante el uso de un método inmunohistoquímico que se vale de anticuerpos contra la proteína CD3, un marcador específico de linfocitos T. Los cortes de tejido inicialmente se trataron con anticuerpos primarios antihumanos de conejo contra un marcador CD3 y luego se expusieron a anticuerpos secundarios anticonejo de cerdo biotinilados. Después de la incubación con el complejo avidina-biotina-peroxidasa, la respuesta positiva entonces se visualizó con una solución de diaminobencidina (DAB) (*reacción de color pardo*). Los núcleos celulares se sometieron a una coloración de contraste con hematoxilina. Obsérvese que los linfocitos T en su mayor parte están distribuidos en la corteza profunda (*DP*) y sólo una cantidad pequeña de ellos se encuentra en la corteza superficial (*SC*), sobre todo alrededor de los centros germinativos (*GC*). **b.** Con la misma reacción de inmunoperoxidasa y DAB descrita antes se identificaron los linfocitos B mediante el uso de anticuerpos monoclonales primarios contra la proteína CD20 humana (un marcador específico de los linfocitos B). A continuación se utilizaron anticuerpos secundarios antirratón de conejo para detectar la ubicación de los linfocitos B, cuyas acumulaciones se encuentran en los centros germinativos (*GC*) de los nódulos de la corteza superficial (*SC*). *Cap*, cápsula. 200 × (gentileza del Dr. Douglas F. Paulsen).

Además de la linfa, a través de los ganglios linfáticos también circulan linfocitos. Aunque algunos linfocitos entran en el ganglio desde los vasos linfáticos aferentes como componentes de la linfa, la mayor parte (alrededor del 90%) lo hacen a través de la pared de las vénulas poscapilares ubicadas en la corteza profunda (véase la Fig. 14.21 y la Lámina 38, p. 480). Dado que las vénulas poscapilares están revestidas por células endoteliales cúbicas o cilíndricas bajas, se denominan **vénulas de endotelio alto (HEV)** (Fig. 14.23). Las células de las HEV desempeñan un papel importante en la circulación y la concentración de la linfa porque transportan directamente hacia el torrente sanguíneo alrededor del 35% del líquido y los electrolitos que ingresan por los vasos linfáticos aferentes. Las células de las HEV expresan una concentración elevada de canales acuosos (moléculas de acuaporina-1 [AQP-1]). La reabsorción rápida del líquido intersticial hacia la sangre a través de los canales acuosos hace que la linfa que entra a través de los vasos linfáticos aferentes sea atraída hacia la corteza profunda por el mecanismo de arrastre del disolvente.

Estas células endoteliales especializadas también poseen receptores para linfocitos que han sido estimulados por antígenos. Le dan la señal a los linfocitos para que abandonen la circulación y migren hacia el parénquima ganglionar. Tanto los linfocitos B como los linfocitos T abandonan el torrente sanguíneo a través de las HEV, cuyo endotelio atraviesan por diapédesis, es decir por migración entre las células endoteliales, de manera similar a la que se describe para los neutrófilos (véase la Fig. 10.6, p. 277). Los linfocitos T permanecen en la corteza profunda timodependiente, mientras que los linfocitos B migran hacia la corteza nodular (véase la Fig. 14.22). La mayor parte de los linfocitos abandonan el ganglio introduciéndose en los senos linfáticos que luego desembocan en los vasos linfáticos eferentes.

El ganglio linfático es un sitio importante de fagocitosis e iniciación de respuestas inmunitarias.

La fagocitosis de material particulado por las células fagocíticas del ganglio linfático es un paso importante en la iniciación de una respuesta inmunitaria. La acumulación física de las partículas y los microorganismos transportados por la linfa y la fagocitosis de estos materiales contribuye a concentrar el antígeno, lo cual acrecienta su presentación a los linfocitos. Los antígenos que transporta la linfa se filtran a través de los senos y penetran en los nódulos linfáticos para iniciar una respuesta inmunitaria. Algunos antígenos quedan atrapados en la superficie de las células dendríticas foliculares, mientras que otros son procesados por los macrófagos, las células dendríticas y los linfocitos B, lo cual conduce a la activación y la **diferenciación de los linfocitos B** en plasmocitos productores de anticuerpos y linfocitos B con memoria.

Los **plasmocitos** luego migran a los cordones medulares donde sintetizan anticuerpos específicos y los liberan en la linfa que fluye por los senos. En los nódulos linfáticos en reposo los plasmocitos constituyen del 1 al 3% de las células. Su cantidad aumenta de manera espectacular durante una respuesta inmunitaria, con lo cual aumenta la cantidad de las inmunoglobulinas circulantes. Los **linfocitos B con memoria** pueden abandonar los ganglios linfáticos y circular hacia diversas regiones del organismo en donde pueden proliferar en respuesta a la exposición ulterior a su antígeno específico. La presencia de linfocitos con memoria en diversas partes del organismo asegura una respuesta más rápida frente al antígeno, la respuesta secundaria.

Los ganglios linfáticos en los que los linfocitos están respondiendo a antígenos con frecuencia aumentan de tamaño, lo cual es un reflejo de la proliferación de los linfocitos y de la formación de centros germinativos. Este fenómeno se ve con suma frecuencia en los ganglios linfáticos del cuello en respuesta a infecciones nasales u orofaríngeas y en las regiones axilar e inguinal a causa de infecciones en los miembros. La linfadenitis, un agrandamiento reactivo (inflamatorio) del ganglio linfático, es una complicación habitual de las infecciones microbianas. Es común que este aumento de tamaño del ganglio linfático se designe con el término adenomegalia (véase el Recuadro 14.4).

Timo

El timo es un órgano linfoepitelial situado en el mediastino anterosuperior.

El timo es un órgano bilobulado que está en el mediastino anterior, por arriba del corazón y por delante de los grandes vasos. Deriva bilateralmente de la tercera (y a veces también la cuarta) bolsa faríngea. Durante el desarrollo embrionario, el epitelio endodérmico faríngeo se invagina y el rudimento tímico crece caudalmente como una prolongación tubular dentro del mediastino del tórax. El extremo de avance prolifera y al final pierde la conexión con el epitelio faríngeo. Las **células madre linfoides multipotenciales (CFU-L)** de la médula ósea, cuyo destino es convertirse en linfocitos T inmunocompetentes, invaden el rudimento epitelial y ocupan los espacios entre las células epiteliales de manera que el timo se transforma en un órgano linfoepitelial.

Al nacimiento, el timo está completamente formado y es funcional. Persiste como un órgano grande más o menos hasta el momento de la pubertad, cuando la proliferación y la diferenciación de los linfocitos T se reducen y el tejido linfático en su mayor parte es reemplazado por tejido adiposo (involución). El timo puede ser reestimulado en las situaciones en que se necesite una proliferación rápida de los linfocitos T.

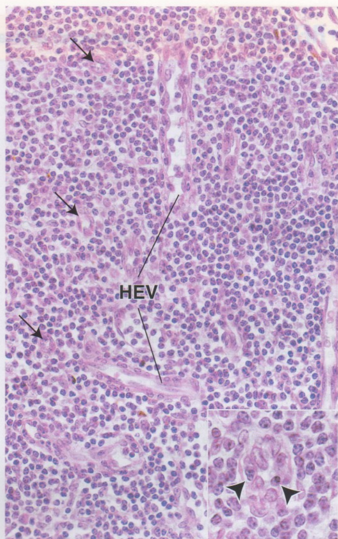


FIGURA 14.23 • **Microfotografía de la corteza profunda de un ganglio linfático.** En esta microfotografía se ven varias vénulas de endotelio alto (*HEV*) en cortes longitudinales y también en cortes transversales (*flechas*). Estos vasos tienen un revestimiento de células endoteliales cúbicas. En algunos preparados las paredes de una HEV pueden estar infiltradas por linfocitos en proceso de migración, lo cual dificulta su identificación. 400 ×. **Detalle.** En el corte transversal de la HEV que se ve aquí con un aumento mayor aparecen dos linfocitos (*puntas de flecha*) en proceso de migración desde la luz vascular hacia el parénquima del ganglio linfático. 640 ×.

Arquitectura general del timo

El timo está rodeado por un tejido conjuntivo que lo divide en los lobulillos tímicos.

El timo posee una fina **cápsula** de tejido conjuntivo desde la cual se extienden tabiques o **trabéculas** hacia el interior del parénquima del órgano. La cápsula y las trabéculas contienen vasos sanguíneos, vasos linfáticos eferentes (pero no aferentes) y nervios. Además de fibras colágenas y fibroblastos, el tejido conjuntivo del timo tiene cantidades variables de plasmocitos, granulocitos, linfocitos, mastocitos, adipocitos y macrófagos.

Las trabéculas delimitan regiones de parénquima llamadas **lobu-**

• RECUADRO 14.4 Correlación clínica: linfadenitis reactiva (inflamatoria)

La designación **linfadenitis reactiva (inflamatoria)** hace referencia al agrandamiento de los ganglios linfáticos que con frecuencia es secundario a infecciones bacterianas o infecciones por otros microbios. Los ganglios linfáticos aumentan de tamaño debido a edema e hiperplasia de los nódulos linfáticos y de sus componentes celulares (Fig. F14.4.1), entre los que se encuentran los linfocitos B, linfocitos T, macrófagos y otras células presentadoras de antígenos. Además, también es prominente la infiltración de los senos linfáticos por neutrófilos. En las infecciones bacterianas graves la linfadenitis puede acompañarse de linfangitis, una inflamación de los vasos linfáticos aferentes que transportan la linfa infectada hacia los ganglios linfáticos regionales. Los vasos linfáticos inflamados pueden ser visibles en la forma de estrías rojas bajo la piel de la región de drenaje linfático afectada.

Los signos y los síntomas comunes de la linfadenitis aguda consisten en adenomegalias (agrandamiento ganglionar por tumefacción) que son dolorosas en la palpación, hipertermia, escalofríos, pérdida del apetito, taquicardia y debilidad general. Los ganglios linfáticos suelen ser palpables y duelen al tocarlos y la piel que los cubre se presenta eritematosa (enrojecida). En los casos graves de necrosis supurada (necrosis con formación de pus) puede desarrollarse una fístula (comunicación artificial) que permite el drenaje del pus desde el ganglio grande y tumefacto hacia la superficie.

Los microorganismos bacterianos más comunes causantes de linfadenitis son los estreptococos y los estafilococos. Otros agentes menos comunes son los virus (el virus de Epstein Barr, causante de la mononucleosis infecciosa, o el virus de la rubéola), los protozoarios, las rickettsias, los hongos y el bacilo de la tuberculosis. Las amigdalitis, las infecciones originadas en los dientes y la faringitis bacteriana son las causas más comunes de linfadenitis en la región del cuello. La linfadenopatía generalizada es típica de la artritis reumatoidea y se detecta como signo precoz de la infección por HIV. En la linfadenitis crónica los ganglios han aumentado de tamaño pero su palpación no es dolorosa.

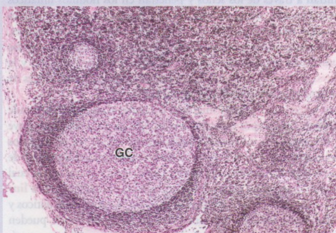


FIGURA F14.4.1 • **Microfotografía de un ganglio linfático con linfadenitis reactiva.** Este corte a través de la corteza superficial de un ganglio linfático muestra un centro germinativo (*GC*) hiperplásico que se proyecta hacia la cápsula de tejido conjuntivo. Las células de tinción pálida que ocupan el centro germinativo en su mayor parte son linfocitos B y macrófagos; una acumulación de linfocitos T forma una región de manto o corona bien definida que rodea el centro germinativo. 120 × (Schwarting R, McKenzie S, Rubin R. Hematopathology. En: Rubin R, Strayer DS. Rubin's Pathology: Clinicopathologic Foundations of Medicine. 5th ed. Baltimore:Lippincott Williams & Wilkins; 2008. Reproducido con autorización).

lillos tímicos. En realidad no son verdaderos lobulillos, sino más bien casquetes de corteza sobre porciones del tejido medular más profundo, muy retorcido pero continuo (Fig. 14.24 y Lámina 41, p. 486). En algunos planos de corte la disposición "lobulillar" del casquete cortical y del tejido medular determina que se vean semejantes a un nódulo linfático con un centro germinativo, lo cual con frecuencia es motivo de confusión para los estudiantes. Otras características morfológicas (que se describen más adelante) permiten la identificación positiva del timo en los cortes histológicos.

El parénquima tímico contiene linfocitos T en desarrollo en una malla extensa formada por las células epiteliorreticulares.

La porción externa del parénquima, o sea la **corteza tímica**, es muy basófila en los cortes teñidos con hematoxilina y eosina (H-E) por la gran cantidad de linfocitos T en desarrollo que están muy juntos (como las células tienen un citoplasma muy escaso predomina la tinción nuclear). Estos linfocitos T, también denominados **timocitos**, ocupan los espacios en una malla extensa de **células epiteliorreticulares** o **reticuloepiteliales** (Fig. 14.25). Entre las células corticales también hay macrófagos dispersos. Los linfocitos T en desarrollo derivan de CFU-L que se originan en la médula ósea.

Conforme avanza el desarrollo en el timo, las células derivadas de las CFU-L atraviesan una serie de etapas evolutivas que se distinguen por la expresión de moléculas CD diferentes.

Como su nombre lo indica, las células epiteliorreticulares tienen características tanto de células epiteliales como de células reticulares. Proveen un armazón o estroma para los linfocitos T en desarrollo; por ende, son los equivalentes de las células reticulares y sus fibras reticulares asociadas de los otros tejidos y órganos linfáticos. El timo, sin embargo, carece de células reticulares del tejido conjuntivo y de sus fibras. Las células epiteliorreticulares exhiben ciertas características distintivas de los epitelios, como las uniones intercelulares y los filamentos intermedios.

Se reconocen **seis tipos de células epiteliorreticulares** según su función: tres tipos en la corteza y tres en la médula. Cada tipo se designa con un número romano. En la corteza se encuentran los tipos siguientes:

- **Células epiteliorreticulares tipo I**, que están ubicadas en el límite entre la corteza y la cápsula de tejido conjuntivo, así como en el límite entre el parénquima cortical y las trabéculas. También rodean la adventicia de los vasos sanguíneos corticales. En esencia, las células epiteliorreticulares tipo I sirven para sepa-

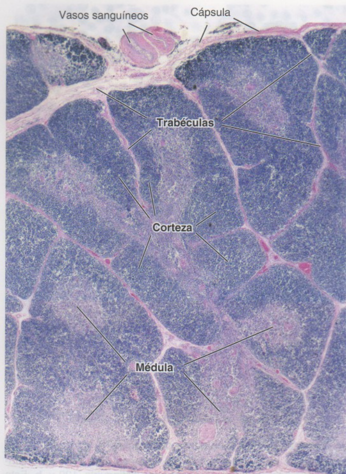


FIGURA 14.24 • **Microfotografía de un timo humano de lactante.** En este corte teñido con H-E se ven lobulillos múltiples separados por tabiques o trabéculas de tejido conjuntivo que se extienden hacia el interior del órgano desde la cápsula circundante. Cada lobulillo está compuesto por una corteza basófila más oscura y una médula más pálida y relativamente eosinófila. La médula en realidad es una masa ramificada continua que está rodeada por la corteza. La corteza contiene muchos linfocitos muy juntos, mientras que los linfocitos de la médula están más separados y su cantidad es menor. Obsérvese que en algunos casos la médula puede guardar cierta semejanza con los centros germinativos de los nódulos linfáticos (arriba, a la derecha y en el centro, a la izquierda). Estas regiones medulares que parecen aisladas en realidad son continuas con el resto del tejido medular, aunque esta continuidad pueda no ser obvia en el plano del corte. 25 ×.

rar el parénquima tímico del tejido conjuntivo del órgano. Las *zonulae occludentes* que hay entre estas células son un reflejo de su función como barrera que aísla los linfocitos T en desarrollo del tejido conjuntivo del timo, es decir la cápsula, las trabéculas y el conjuntivo perivascular.

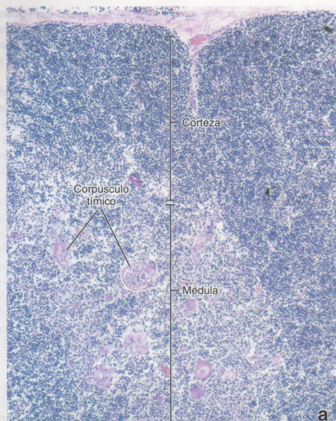
- **Células epiteliorreticulares tipo II**, que están situadas en la corteza. Con el microscopio electrónico de transmisión (MET) se pueden ver *maculae adherentes* (desmosomas) que unen las largas prolongaciones citoplasmáticas de las células contiguas. El cuerpo celular y las prolongaciones citoplasmáticas contienen numerosos filamentos intermedios. A causa de sus prolongaciones, estas células tienen forma estrellada. Poseen un núcleo grande que se tiñe pálidamente con H-E por su eucromatina abundante. Esta característica nuclear permite la fácil identificación de la célula en los preparados para la microscopia óptica. Las células tipo II compartimentalizan la corteza en regiones aisladas para los linfocitos T en desarrollo. A diferencia de lo que ocurre con las células tipo I, las células tipo II expresan moléculas MHC I y MHC II, que participan en la educación de los timocitos.
- **Células epiteliorreticulares tipo III**, que están ubicadas en el límite entre la corteza y la médula. El MET permite detectar *zonulae occludentes* entre las prolongaciones citoplasmáticas laminares de células contiguas. Al igual que las células tipo I, las células epiteliorreticulares tipo III crean una barrera funcional, en este caso entre la corteza y la médula. Como las células tipo II, poseen moléculas MHC I y MHC II.
- **Macrófagos**, que están en la corteza tímica y tienen a su cargo la fagocitosis de los linfocitos T que no cumplen con las exigencias de la educación timocítica. Estos linfocitos T están programados para morir antes de abandonar la corteza. Alrededor del 98% de los linfocitos T sufre esta apoptosis y luego es fagocitado por los macrófagos. Los macrófagos de la corteza son difíciles de identificar en los preparados teñidos con H-E. Pero la reacción de PAS (ácido peryódico-reactivo de Schiff) permite verlos con facilidad porque tiñe sus numerosos lisosomas grandes. A causa de esta propiedad tintorial, se dice que los macrófagos son **PAS positivos**.

Aunque las células epiteliorreticulares de la corteza tímica desempeñan una función importante en el desarrollo de los linfocitos T inmunocompetentes, datos recientes indican que los linfocitos T en las distintas etapas de la diferenciación controlan la microarquitectura de las células epiteliorreticulares tímicas, un fenómeno llamado "**intercomunicación**" (en inglés, *crosstalk*). En consecuencia, durante la educación timocítica, las células T en desarrollo y las células epiteliorreticulares ejercen influencia unas sobre otras.

Los corpúsculos tímicos o de Hassall (que derivan de células epiteliorreticulares tipo VI) son una característica distintiva de la médula del timo.

La **médula tímica**, o sea la porción interna o profunda del parénquima, contiene una gran cantidad de células epiteliorreticulares y linfocitos T agrupados laxamente (Fig. 14.25). La médula se tiñe con menos intensidad que la corteza porque, al igual que los centros germinativos de los nódulos linfáticos, contiene principalmente linfocitos grandes. Estos linfocitos tienen núcleos pálidos y cuantitativamente más citoplasma que los linfocitos pequeños. Al igual que la corteza, la médula también posee tres tipos de células epiteliorreticulares:

- **Células epiteliorreticulares tipo IV**, que están situadas entre la corteza y la médula cerca de las células tipo III. Poseen prolongaciones laminares con zonulae occludentes entre células tipo IV contiguas, así como entre ellas y las células tipo III. En cooperación con las células tipo III, crean la barrera a la altura del límite corticomedular.
- **Células epiteliorreticulares tipo V**, que se distribuyen por toda la médula. Como ocurre con las células tipo II de la corteza, las prolongaciones de las células contiguas están unidas por desmosomas para proveer el armazón celular de la médula y para compartimentalizar grupos de linfocitos. Sus núcleos contrastan mucho con los núcleos de los linfocitos, que se tiñen con gran intensidad.
- **Células epiteliorreticulares tipo VI**, que forman la característica distintiva más típica de la médula tímica, los **corpúsculos de**



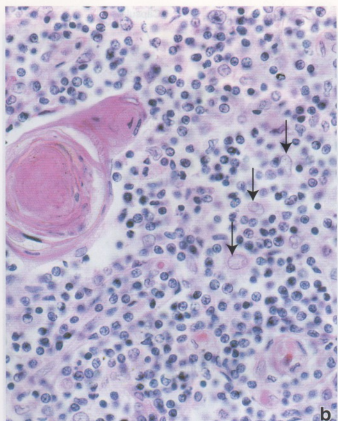


FIGURA 14.25 • Microfotografías de un timo humano. a. La corteza contiene una población densa de linfocitos T pequeños en proceso de maduración que es la causa de la tinción oscura de esta región del timo. La médula, en cambio, aparece más clara. Ésta también contiene los corpúsculos tímicos que se tiñen con la eosina y sirven como característica adicional para distinguirla. 120 ×. **b.** Esta microfotografía muestra con más aumento la médula con un corpúsculo tímico (*a la izquierda*) y las células circundantes. Los corpúsculos tímicos son masas aisladas de células epiteliorreticulares tipo VI muy juntas y dispuestas en forma concéntrica; estas células tienen núcleos aplanados. La masa más central del corpúsculo tiene células queratinizadas por completo. Además de muchos linfocitos, en la foto también se ven células epiteliorreticulares tipo V (*flechas*) con sus citoplasmas eosinófilos y sus núcleos pálidos grandes. 600 ×.

Hassall o **corpúsculos tímicos** (Fig. 14.26 y Lámina 41, p. 486). Los corpúsculos tímicos son masas aisladas de células epiteliorreticulares tipo VI muy juntas, dispuestas concéntricamente, que exhiben núcleos aplanados. Los estudios de estas células con el MET permiten la detección de **gránulos de queratohialina**, haces de filamentos intermedios e inclusiones lipídicas en el citoplasma. Las células están unidas por medio de desmosomas. En el centro de un corpúsculo tímico pueden hallarse indicios de queratinización, lo cual no es una sorpresa dado que estas células derivan del epitelio faríngeo. Los corpúsculos tímicos son componentes multicelulares activos desde el punto de vista funcional, distintos desde el punto de vista antigénico y exclusivos de la médula del timo. Aunque su función no se conoce bien, se cree que los corpúsculos de Hassall producen interleucinas (IL-4 e IL-7) que actúan en la diferenciación y la educación de los linfocitos T en el timo.

Los vasos sanguíneos abandonan las trabéculas para introducirse en el parénquima del timo. Es típico que los vasos sanguíneos entren en la médula desde las partes más profundas de las trabéculas y lleven consigo una vaina de tejido conjuntivo. Esta vaina de tejido conjuntivo perivascular tiene un espesor variable. Es más gruesa alrededor de los vasos de calibre mayor y se torna gradualmente más fina alrededor de los vasos más pequeños. Donde es gruesa contiene fibras reticulares, fibroblastos, macrófagos, plasmocitos y otras células halladas en el tejido conjuntivo laxo; donde es delgada puede contener sólo fibras reticulares y fibroblastos ocasionales.

Barrera hematotímica y educación de los linfocitos T

La barrera hematotímica protege los linfocitos en desarrollo en el timo de la exposición a los antígenos.

A los linfocitos que llegan a la corteza tímica se les impide el contacto con antígenos por medio de una barrera física llamada **barrera hematotímica** (Fig. 14.27). Los componentes que forman la barrera hematotímica entre los linfocitos T y la luz de los vasos sanguíneos corticales son, desde la luz vascular hacia afuera:

- El **endotelio** de revestimiento de la pared capilar. El capilar es del tipo continuo con *zonulae occludentes* entre las células endoteliales. Es muy impermeable a las macromoléculas y se considera un componente estructural importante de la barrera en el parénquima cortical. La **lámina basal** de las células endoteliales y los **pericitos** ocasionales también son parte de la pared capilar.
- Los **macrófagos** en el tejido conjuntivo perivascular. Las moléculas antigénicas que escapan de la luz capilar hacia el parénquima cortical pueden ser fagocitadas por los macrófagos que están en este tejido.

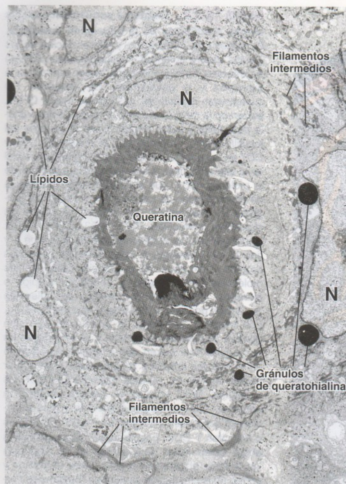


FIGURA 14.26 • Microfotografía electrónica de un corpúsculo tímico (de Hassall). Esta microfotografía electrónica de relativamente poco aumento muestra algunos de los núcleos (*N*) y citoplasmas de las células epiteliorreticulares de disposición concéntrica que forman un corpúsculo tímico (de Hassall). En el citoplasma de las células epiteliorreticulares también se ven haces de filamentos intermedios, gránulos de queratohialina e inclusiones lipídicas. En el centro del corpúsculo tímico están las células epiteliorreticulares que han sufrido queratinización completa (*estrato central más electrondenso*). 5.000 × (gentileza del Dr. Johannes A. G. Rhodin).

- Las **células epiteliorreticulares tipo I** con sus *zonulae occludentes*. Estas células proveen protección adicional a los linfocitos T en desarrollo. Las células epiteliorreticulares rodean la pared capilar en la corteza y junto con su lámina basal son otro componente estructural importante de la barrera hematotímica.

El timo es el sitio de la educación de los linfocitos T.

Durante la vida fetal el timo está poblado de células madre linfoides multipotenciales que provienen de la médula ósea y están destinadas a convertirse en linfocitos T inmunocompetentes. La maduración y la diferenciación de las células madre en linfocitos T inmunocompetentes se denomina **educación timocítica** (Fig. 14.28). Este proceso se caracteriza por la expresión y la desaparición de antígenos CD superficiales específicos.

La expresión de las moléculas CD2 y CD7 en la superficie de los linfocitos T indica una **etapa inicial (negativa doble) de la diferenciación**. La denominación *negativa doble* hace referencia a la falta de moléculas CD4 y CD8. A esta etapa inicial le sigue la expresión de la molécula CD1, que señala la etapa intermedia de la diferenciación de los linfocitos T. Conforme progresa la maduración, las células expresan TCR, CD3 y las moléculas CD4 y CD8. Ésta es la **etapa positiva doble** de la diferenciación de los linfocitos T. Luego las células epiteliorreticulares tipos II y III les presentan a los linfocitos antígenos propios y no propios (extraños). Si el linfocito reconoce las moléculas MHC propias y el antígeno propio o extraño sobrevivirá, un proceso conocido como **selección positiva**. Si no lo hace, la célula morirá. Los linfocitos que pasan la prueba de la selección positiva abandonan la corteza y entran en la médula. Aquí sufren otro proceso de selección en el cual los linfocitos que reconocen el antígeno propio presentado por las moléculas MHC propias son eliminados, un proceso denominado **selección negativa**. Las células que sobreviven se convierten en linfocitos T CD8⁺ citotóxicos (al perder CD4 y retener CD8) o en linfocitos T CD4⁺ cooperadores (al perder CD8 y retener CD4). Esta etapa recibe el nombre de **etapa positiva simple** de la diferenciación de los linfo-

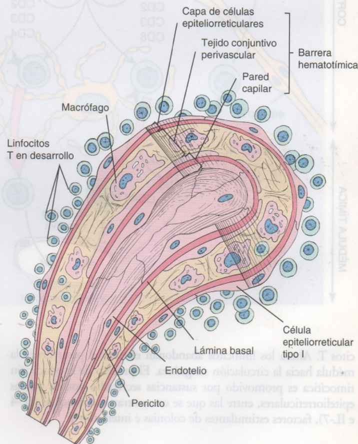


FIGURA 14.27 • Diagrama esquemático de la barrera hematotímica. La barrera hematotímica se compone de tres elementos principales: 1) el endotelio capilar y su lámina basal, 2) el tejido conjuntivo perivascular que contiene macrófagos y 3) las células epiteliorreticulares tipo I con su lámina basal. El tejido conjuntivo perivascular está encerrado entre la lámina basal de las células epiteliorreticulares y la lámina basal de las células endoteliales. Estas capas proveen la protección necesaria a los linfocitos T inmaduros en proceso de desarrollo y los separa de los linfocitos maduros inmunocompetentes que circulan en el torrente sanguíneo.

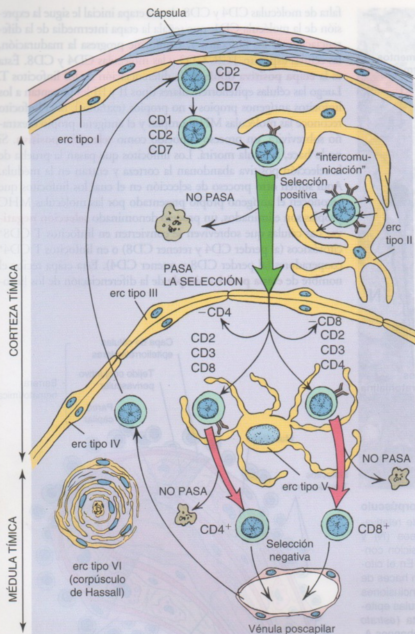


FIGURA 14.28 • **Diagrama esquemático de las etapas principales de la educación timocítica.** El proceso de maduración y diferenciación de las células madre linfáticas multipotenciales (*CFU-L*) en linfocitos T inmunocompetentes se realiza por la expresión y la desaparición de antígenos CD superficiales específicos. Las células madre CFU-L entran en la médula del timo a través de una vénula poscapilar y luego migran hacia la periferia del lobulillo tímico. La presencia de moléculas CD2 y CD7 en la superficie celular indica una etapa inicial de la diferenciación. A esto le sigue la expresión de la molécula CD1, que señala la etapa intermedia de diferenciación de los linfocitos T. Conforme progresa la maduración, las células expresan las siguientes moléculas: TCR, CD3, CD4 y CD8. Ahora las células epiteliorreticulares (*erc*) tipo II y tipo III les presentan a estos linfocitos antígenos propios y extraños. Si el linfocito reconoce las moléculas MHC propias y antígenos propios o extraños, sobrevivirá el proceso de selección (selección positiva); si no lo hace, entonces morirá. Los linfocitos que pasan la prueba de selección positiva abandonan la corteza y se introducen en la médula. Aquí sufren otro proceso de selección en el que los linfocitos programados para actuar contra antígenos propios presentados por las moléculas MHC propias se eliminan (selección negativa). Las células que sobreviven a esta selección se convierten en linfocitos T $CD8^+$ citotóxicos o linfocitos T $CD4^+$ cooperadores. Estos linfocitos ahora están listos para actuar en la respuesta inmunitaria; abandonan el timo desde la médula y entran en la circulación sanguínea. Sustancias hormonales secretadas por las células epiteliorreticulares tipo VI en el corpúsculo tímico (de Hassall) promueven el proceso de la educación timocítica. Obsérvese la distribución de los seis tipos de células epiteliorreticulares.

citos T. Ahora los linfocitos abandonan el timo al pasar desde la médula hacia la circulación sanguínea. El proceso de la educación timocítica es promovido por sustancias secretadas por las células epiteliorreticulares, entre las que se encuentran interleucinas (IL-4 e IL-7), factores estimulantes de colonias e interferón γ.

Bazo

El bazo tiene el tamaño aproximado de un puño cerrado y es el órgano linfático más grande. Está situado en el cuadrante superior izquierdo de la cavidad abdominal y tiene una irrigación sanguínea abundante.

El bazo filtra la sangre y reacciona inmunológicamente ante los antígenos transportados por ella.

El **bazo** tiene funciones de filtración mecánica e inmunológica. Además de una gran cantidad de linfocitos, el bazo contiene espacios o conductos vasculares especializados, una malla de células reticulares y fibras reticulares y una provisión abundante de macrófagos y células dendríticas. Estos componentes permiten que el bazo escudriñe inmunológicamente la sangre, del mismo modo que los macrófagos y las células dendríticas de los ganglios linfáticos escudriñan la linfa.

El bazo está rodeado por una **cápsula** de tejido conjuntivo denso desde la cual parten **trabéculas** hacia el parénquima del órgano (Fig. 14.29). El tejido conjuntivo de la cápsula y las trabéculas contiene **miofibroblastos**. Estas células contráctiles también producen las fibras extracelulares del tejido conjuntivo. En muchos mamíferos el bazo almacena grandes volúmenes de eritrocitos como reserva. En estas especies la contracción de los miofibroblastos de la cápsula y las trabéculas contribuye a la liberación de los eritrocitos almacenados hacia la circulación sistémica. El bazo humano normalmente retiene poca cantidad de sangre, pero tiene la capacidad de contraerse por acción de las células contráctiles capsulares y trabeculares.

El **hilio**, ubicado en la superficie medial del bazo, es el sitio por

donde pasan la arteria y la vena esplénicas, los nervios que inervan el órgano y los vasos linfáticos que lo drenan. Los vasos linfáticos se originan en la pulpa blanca cerca de las trabéculas y son una vía por la cual los linfocitos abandonan el bazo.

La sustancia del bazo se llama pulpa esplénica, que desde los puntos de vista morfológico y funcional puede dividirse en dos regiones: **pulpa blanca** y **pulpa roja**, de acuerdo al color de cada una en el estado fresco. En el corte la pulpa blanca aparece como regiones blanco grisáceas circulares o alargadas que están rodeadas por la pulpa roja.

La pulpa blanca consiste en una gruesa acumulación de linfocitos alrededor de una arteria.

La **pulpa blanca** está compuesta por tejido linfático, en su mayor parte linfocitos. En los cortes teñidos con H-E, la pulpa blanca aparece basófila a causa de la heterocromatina densa en los núcleos de los numerosos linfocitos (Lámina 39, p. 482). Las ramas de la arteria esplénica atraviesan la cápsula y las trabéculas y luego se introducen en la pulpa blanca. Dentro de la pulpa blanca, la rama de la arteria esplénica recibe el nombre de **arteria central**. Los linfocitos que se aglomeran alrededor de la arteria central forman la **vaina linfática periarterial (PALS)**. La PALS tiene una configuración más o menos cilíndrica que se adapta al trayecto de la arteria central. En los cortes transversales la PALS adquiere un aspecto circular y puede parecerse a un **nódulo linfático**. La presencia de la arteria central, sin embargo, sirve para distinguir la PALS de los nódulos linfáticos típicos hallados en otros sitios. En la PALS hay nódulos que aparecen como expansiones focalizadas y desplazan la arteria central, de manera que ésta ya no queda en el centro y se torna excéntrica.

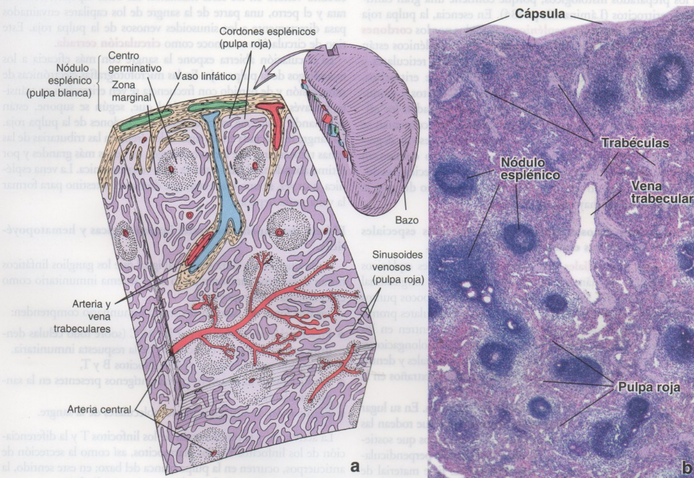


FIGURA 14.29 • Diagrama esquemático y microfotografía de la estructura esplénica. a. El parénquima esplénico se divide en pulpa blanca y pulpa roja. La pulpa blanca consiste en aglomeraciones cilíndricas de linfocitos que se disponen alrededor de una arteria central para formar la vaina linfática periarterial (PALS). A lo largo de la PALS aparecen nódulos linfáticos. Cuando se ve un corte transversal de una parte de la vaina que contiene un nódulo, la arteria central tiene una ubicación excéntrica dentro de la aglomeración de linfocitos. La pulpa roja consiste en sinusoides venosos rodeados por los cordones esplénicos (de Billroth). Alrededor del bazo hay una cápsula de la cual parten trabéculas que se introducen en el parénquima del órgano. Tanto la cápsula como las trabéculas tienen aspecto de tejido conjuntivo denso infiltrado por miofibroblastos abundantes. Los vasos sanguíneos atraviesan la cápsula y las trabéculas en su trayecto hacia el parénquima y desde él. Los vasos linfáticos se originan en la pulpa blanca cerca de las trabéculas. **b.** En esta microfotografía del bazo pueden verse con poco aumento los mismos componentes ilustrados en el diagrama de la izquierda. Obsérvese la cápsula con muchas trabéculas que se proyectan dentro del parénquima esplénico. En el centro hay una trabécula que tiene una vena trabecular a través de la cual la sangre abandona el órgano. La pulpa roja constituye la mayor parte del tejido esplénico. La pulpa blanca contiene tejido linfático que sigue a la arteria central y la envaina. Los nódulos esplénicos están formados por expansiones de la pulpa blanca. 45 ×.

Los nódulos son el territorio de los linfocitos B; los demás linfocitos de la PALS son principalmente linfocitos T que rodean los nódulos. En consecuencia, la PALS puede considerarse una región timodependiente, como la corteza profunda de los ganglios linfáticos. Los nódulos suelen contener centros germinativos que, al igual que en otros tejidos linfáticos, se desarrollan conforme los linfocitos B proliferan luego de su activación. En los seres humanos los centros germinativos se desarrollan dentro de las 24 horas que siguen a la exposición a un antígeno y pueden adquirir un tamaño enorme que los torna visibles a simple vista. Estos nódulos grandes se llaman **nódulos** o **folículos esplénicos** y también se conocen como corpúsculos de Malpighi (pero no deben confundirse con los corpúsculos renales, que tienen el mismo nombre).

La pulpa roja contiene una gran cantidad de eritrocitos que filtra y degrada.

La **pulpa roja** es de color rojo, tanto en el estado fresco como en los preparados histológicos, porque contiene una gran cantidad de eritrocitos (Lámina 40, p. 484). En esencia, la pulpa roja consiste en los **sinusoides esplénicos** separados por los **cordones esplénicos** (cordones de Billroth). Los cordones esplénicos están formados por la ya conocida malla laxa de células reticulares y fibras reticulares que contiene una abundancia de eritrocitos, macrófagos, linfocitos, células dendríticas, plasmocitos y granulocitos. Los macrófagos esplénicos fagocitan y degradan los eritrocitos dañados y el hierro de la hemoglobina que contenían se utiliza en la formación de eritrocitos nuevos. El proceso de degradación de la hemoglobina y el reciclaje del hierro comienzan dentro de los macrófagos esplénicos. En ciertas especies (roedores y felinos), pero no en los seres humanos (excepto durante la vida fetal), también hay megacariocitos.

Los sinusoides venosos esplénicos son capilares especiales revestidos por células endoteliales bastoniformes.

Las **células endoteliales** que revisten los sinusoides esplénicos son muy largas. Su diámetro mayor es paralelo al eje longitudinal del vaso (Fig. 14.30). Entre las células contiguas hay pocos puntos de contacto y, por ende, se producen espacios intercelulares prominentes. Estos espacios permiten que los eritrocitos entren en los sinusoides y salgan de ellos con gran facilidad. Las prolongaciones de los macrófagos se insinúan entre las células endoteliales y dentro de la luz sinusoidal para tratar de detectar antígenos extraños en la sangre circulante.

Los sinusoides carecen de una lámina basal continua. En su lugar hay **bandas anulares de material de lámina basal** que rodean las células endoteliales como si fueran los anillos metálicos que sostienen unidas las duelas de un barril. Estas bandas son perpendiculares al eje longitudinal de las células endoteliales. Este material de lámina basal se tiñe con la reacción de PAS o con impregnaciones argénticas (Lámina 40, p. 484). En la pared de los sinusoides esplénicos no hay células musculares lisas ni pericitos. Las prolongaciones de las células reticulares pueden extenderse hasta la superficie basal de las células endoteliales y es probable que estén asociadas con las fibras reticulares que parece que se mezclan con los anillos perisinusoidales de lámina basal. La sangre llena tanto los sinusoides como los cordones de la pulpa roja y con frecuencia oculta las estructuras subyacentes. En consecuencia, la distinción entre sinusoides y cordones se torna difícil en los cortes histológicos.

La circulación dentro de la pulpa roja permite que los macrófagos detecten antígenos en la sangre.

Las ramas de la arteria esplénica se introducen en la pulpa blanca desde las trabéculas. En el parénquima esplénico la **arteria central** emite ramas para la propia pulpa blanca y para los sinusoides de su periferia, llamados **sinusoides marginales** (véase la Fig. 14.29). La arteria central continúa hacia la pulpa roja donde se ramifica en varias arteriolas bastante rectas conocidas como **arteriolas peniciladas**. Estas arteriolas terminan por convertirse en capilares arteriales. Algunos capilares arteriales están rodeados por aglomeraciones de macrófagos, motivo por el cual se denominan **capilares envainados**. Los capilares envainados luego terminan directamente en la malla reticular de los cordones esplénicos en lugar de conectarse con los sinusoides venosos revestidos de endotelio. La sangre que entra en la pulpa roja de esta manera se filtra a través de los cordones y queda expuesta a sus macrófagos antes de retornar a la circulación colándose a través de las paredes de los sinusoides esplénicos (Fig. 14.31). Este tipo de circulación recibe el nombre de **circulación abierta** y es la única vía por la cual la sangre retorna al circuito venoso en los seres humanos. En otras especies, como la rata y el perro, una parte de la sangre de los capilares envainados pasa directamente a los sinusoides venosos de la pulpa roja. Este tipo de circulación se conoce como **circulación cerrada**.

La circulación abierta expone la sangre con más eficacia a los macrófagos de la pulpa roja. En las microfotografías electrónicas de transmisión y de barrido con frecuencia se ven eritrocitos en tránsito a través del endotelio sinusoidal que, según se supone, están retornando al sistema vascular desde los cordones de la pulpa roja. La sangre recolectada en los sinusoides drena en las tributarias de las venas trabeculares que luego convergen en venas más grandes y por último abandona el bazo a través de la vena esplénica. La vena esplénica, a su vez, se une a las venas que drenan el intestino para formar la vena porta hepática.

El bazo desempeña funciones inmunológicas y hematopoyéticas.

Dado que el bazo filtra sangre, al igual que los ganglios linfáticos filtran linfa, tiene funciones tanto en el sistema inmunitario como en el sistema hematopoyético.

Las funciones del bazo en el sistema inmunitario comprenden:

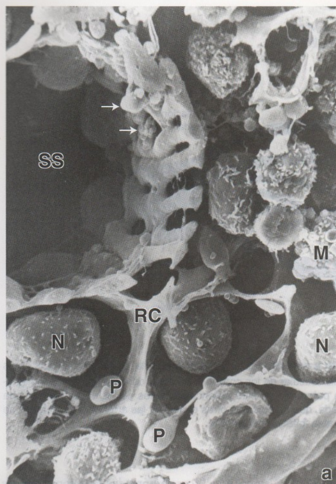
- Presentación de antígenos por las APC (sobre todo células dendríticas y macrófagos) e iniciación de la respuesta inmunitaria,
- Activación y proliferación de los linfocitos B y T,
- Producción de anticuerpos contra antígenos presentes en la sangre circulante y
- Eliminación de antígenos macromoleculares de la sangre.

La activación y la proliferación de los linfocitos T y la diferenciación de los linfocitos B y los plasmocitos, así como la secreción de anticuerpos, ocurren en la pulpa blanca del bazo; en este sentido, la pulpa blanca es el equivalente de otros órganos linfáticos.

Las funciones hematopoyéticas del bazo comprenden:

- Captación y destrucción de eritrocitos y trombocitos viejos, dañados y anormales,
- Recuperación del hierro de la hemoglobina de los eritrocitos,
- Formación de eritrocitos durante cierta etapa de la vida fetal y
- Almacenamiento de sangre, en especial de eritrocitos, en algunas especies.

El papel de la pulpa roja es principalmente la **filtración de la sangre**, es decir la eliminación del material particulado, los antígenos macromoleculares y los eritrocitos y los trombocitos viejos, anormales o dañados de la sangre circulante. Estas funciones las rea-



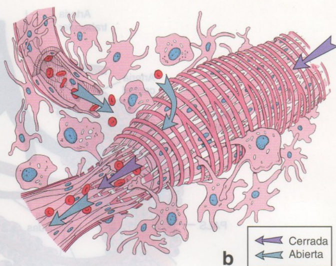




FIGURA 14.30 • **Estructura del sinusoide esplénico y del cordón esplénico (de Billroth). a.** Esta microfotografía electrónica de barrido muestra un corte transversal de un sinusoide esplénico (*SS*) en el que se ve la estructura reticulada de su pared. A través de las muchas aberturas que hay en la pared se introducen prolongaciones de macrófagos (*flechas*) en la luz sinusoidal. En el resto de la foto aparecen las prolongaciones de las células reticulares (*RC*), cuya superficie es típicamente lisa. Los espacios que hay en este armazón de células reticulares contienen neutrófilos (*N*), macrófagos (*M*) y plaquetas (*P*). 4.400 ×. **b.** Diagrama esquemático de una reconstrucción de la estructura de un sinusoide esplénico. Obsérvese la dirección del flujo sanguíneo en la circulación abierta y en la circulación cerrada. **c.** Microfotografía electrónica de barrido de un sinusoide esplénico que muestra la arquitectura de la pared sinusoidal vista desde la luz del vaso. Se ven células endoteliales alargadas (bastoniformes) paralelas que están conectadas a intervalos por prolongaciones laterales. En el ángulo inferior derecho se nota la tumefacción que produce el núcleo en una de estas células. También son visibles algunos de los extremos aguzados de las células endoteliales bastoniformes. El macrófago, el neutrófilo y el linfocito están fuera del sinusoide. 5.300 × (Fujita T, Tanaka K, Tokunga J. SEM Atlas of Cells and Tissues. Tokio: Igaku-Shoin; 1981. Reproducido con autorización).

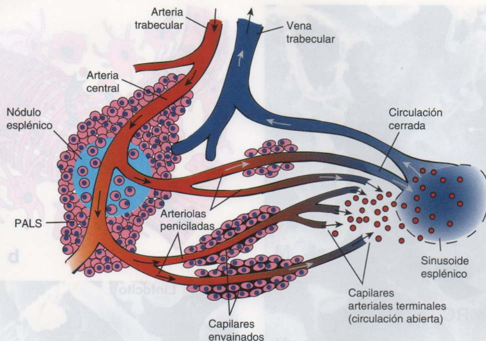


FIGURA 14.31 • **Diagrama esquemático de las circulaciones abierta y cerrada.** En la circulación abierta, que ocurre en los seres humanos, las arteriolas peniciladas desembocan directamente en la malla reticular de los cordones en lugar de conectarse con los sinusoides esplénicos revestidos de endotelio. La sangre que penetra en la pulpa roja se filtra entonces a través de los cordones y queda expuesta a los macrófagos que están alojados allí. En la circulación cerrada, que es típica de otras especies, las arteriolas peniciladas se vacían directamente en los sinusoides venosos de la pulpa roja. *PALS*, vaina linfática periarterial.

lizan los macrófagos alojados en la malla reticular de la pulpa roja. Los eritrocitos viejos, dañados o anormales son degradados por los lisosomas de los macrófagos; el hierro de la hemoglobina se recupera y se almacena en la forma de ferritina o hemosiderina para su futuro reciclaje. El grupo hemo de la molécula se degrada a bilirrubina, la cual se transporta hacia el hígado a través del sistema porta y allí se conjuga con ácido glucurónico. La bilirrubina conjugada se secreta hacia la bilis que adquiere así su color característico.

Los macrófagos reconocen los eritrocitos viejos o anormales por varios mecanismos diferentes:

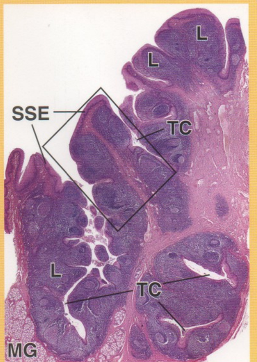
- En los **mecanismos inespecíficos** son importantes los cambios morfológicos y bioquímicos que ocurren en los eritrocitos viejos; éstos se tornan más rígidos y, por consiguiente, son atrapados con más facilidad en la red de la pulpa roja.
- Los **mecanismos específicos** comprenden la opsonización de la membrana celular con anticuerpos IgG anti-banda 3, lo cual desencadena la fagocitosis eritrocítica dependiente de receptor de F_c. Además, modificaciones específicas en la glucosilación de las glucoforinas (véase la p. 274) en los eritrocitos que envejecen actúan como una señal de reconocimiento que desencadena la destrucción eritrocítica por los macrófagos.

A pesar de estas funciones importantes, el bazo no es indispensable para la vida humana. Puede extirparse quirúrgicamente, lo cual se realiza con frecuencia después de un traumatismo que causa rotura esplénica con hemorragia incontenible. La captación y la destrucción de los eritrocitos viejos entonces se producen en la médula ósea y en el hígado.

• LÁMINA 36 Amígdala palatina

Las amígdalas palatinas son estructuras pares que consisten en masas de tejido linfático ubicadas a ambos lados de la faringe. Junto con las amígdalas faríngeas (adenoides) y las amígdalas linguales forman un anillo en la entrada de la orofaringe (anillo de Waldeyer). Desde el punto de vista estructural las amígdalas contienen abundantes nódulos linfáticos situados en la mucosa. El epitelio estratificado plano que cubre la superficie de la amígdala palatina (y de la amígdala lingual) se sumerge en el tejido conjuntivo subyacente para formar muchas criptas, las criptas amigdalinas. Las paredes de estas criptas contienen nódulos linfáticos. El revestimiento epitelial de las criptas típicamente se encuentra infiltrado por linfocitos y a menudo en tal grado que el epitelio puede ser difícil de distinguir. Aunque los nódulos ocupan sobre todo el tejido conjuntivo la infiltración del epitelio por los linfocitos tiende a enmascarar el límite conjuntivoepitelial. Las amígdalas protegen el orificio de la faringe, la entrada común a los sistemas respiratorio y digestivo. Las amígdalas palatinas y faríngeas pueden inflamarse a causa de infecciones repetidas en la orofaringe y la nasofaringe y pueden albergar bacterias causantes de infecciones repetidas si proliferan en forma desmedida. Cuando esto ocurre las amígdalas inflamadas se extirpan quirúrgicamente (amigdalectomía y adenoidectomía). Las amígdalas, al igual que otras acumulaciones de nódulos linfáticos, carecen de vasos linfáticos aferentes. Sin embargo, la linfa se drena del tejido linfático amigdalino a través de vasos linfáticos eferentes.

MICROFOTOGRAFÍA DE ORIENTACIÓN: esta microfotografía muestra con poco aumento un corte a través de una amígdala palatina. Las regiones teñidas con la hematoxilina corresponden a tejido linfático *(L)*. La amígdala posee un revestimiento de tejido epitelial estratificado plano *(SSE)* que se sumerge en el tejido conjuntivo subyacente para formar las criptas amigdalinas *(TC)*. En la base de una de las criptas se ven varias glándulas secretoras de moco *(MG)*.



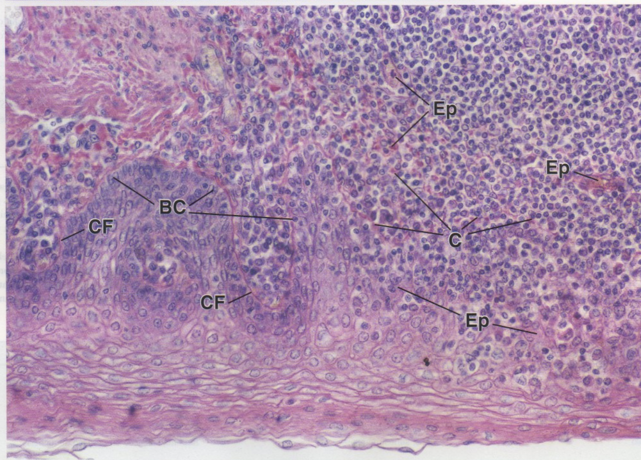
Amígdala, ser humano, H-E, 47 ×.
Esta microfotografía muestra la región incluida en el *rectángulo* de la microfotografía de orientación. Con este aumento mayor puede identificarse sin problema una parte del epitelio de revestimiento *(SE)* de la amígdala. En otros sitios los linfocitos *(Ly)* han infiltrado el epitelio en tal grado que resulta difícil de identificar. El cuerpo de cada nódulo *(N)* está situado en la mucosa; los cuerpos nodulares confluyen debido a su gran proximidad. Varios de los nódulos se han cortado en un plano que incluye su centro germinativo *(GC)*. Obsérvense las características eosinófilas de estas regiones. Debajo de los nódulos se encuentra la submucosa *(S)* consistente en un tejido conjuntivo denso que se continúa con el tejido conjuntivo denso situado más allá del tejido amigdalino.

Amígdala, ser humano, H-E, 365 ×.
Con el aumento mayor de esta microfotografía se ve perfectamente la característica invasora de los linfocitos en el epitelio superficial. En la parte inferior izquierda de la microfotografía obsérvese el límite nítido entre el epitelio y la lámina propia subyacente. Pueden identificarse las células basales *(BC)* del epitelio estratificado plano. La lámina propia subyacente está ocupada por linfocitos abundantes; sólo unos pocos han entrado en el compartimiento epitelial. Obsérvese también la banda delgada de fibras colágenas *(CF)* situada en el límite entre el epitelio y la lámina propia. En cambio, en la parte inferior derecha de la microfotografía se ven muchos linfocitos que han invadido el epitelio. Más llamativa es la presencia de lo que parecen islotes de células epiteliales *(Ep)* aisladas en la periferia. La fina banda de colágeno *(C)* ubicada en la interfaz epitelioconjuntiva está tan interrumpida en esta región que parece compuesta por pequeños fragmentos. En efecto, la pequeña porción del nódulo que aparece en la parte derecha de la microfotografía literalmente ha proliferado dentro del epitelio con la consiguiente desaparición del límite bien definido entre el tejido epitelial y el tejido conjuntivo.

REFERENCIAS

BC, células basales
C, colágeno
CF, fibras colágenas
Ep, islotes de células epiteliales
GC, centro germinativo
L, tejido linfático
Ly, linfocitos
MG, glándulas de secreción mucosa
N, nódulo
S, submucosa
SE, epitelio de revestimiento
SSE, epitelio estratificado plano
TC, criptas amigdalinas

Ly
N
N
GC
S
GC
GC
SE
Ly

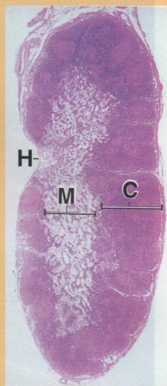


• LÁMINA 37 Ganglio linfático I

Los ganglios linfáticos son pequeños órganos linfáticos encapsulados que están en el trayecto de los vasos linfáticos. Funcionan como filtros de linfa y como el sitio principal donde los linfocitos T y B sufren *proliferación antígeno-dependiente* y diferenciación en *linfocitos efectores* (linfocitos T y plasmocitos) y *linfocitos T* y *B con memoria*. En esta página se presenta una microfotografía con poco aumento (14 ×) de un corte de un ganglio linfático con fines de orientación. La cápsula se ve como una fina cubierta de tejido conjuntivo.

El parénquima del ganglio se compone de una masa de tejido linfático organizada en una corteza (*C*) que rodea una región menos densa y más profunda, la médula (*M*). La corteza está interrumpida en el *hilio* del órgano (*H*), donde hay una concavidad reconocible. Éste es el sitio por donde los vasos sanguíneos arteriales se introducen en el órgano y los vasos venosos lo abandonan; los vasos linfáticos eferentes también abandonan el ganglio por el hilio.

Los vasos linfáticos aferentes perforan la cápsula en múltiples sitios para vaciar la linfa en un espacio revestido de endotelio, el *seno subcapsular* o *marginal*. Este seno drena en los senos trabeculares que se extienden a través de la corteza a lo largo de las trabéculas y luego desembocan en los *senos medulares*. Éstos, a su vez, desembocan en los *linfáticos eferentes* que abandonan el ganglio a la altura del hilio.



Corteza de ganglio linfático, ser humano, H-E, 120 ×.

Aquí se muestra con más aumento una parte de la corteza. La cápsula *(Cap)* está formada por tejido conjuntivo denso desde el cual parten trabéculas *(T)* hacia el interior del órgano. Justo debajo de la cápsula está el seno subcapsular o marginal *(CS)*, que recibe linfa de los vasos linfáticos aferentes después de que perforan la cápsula. El seno subcapsular se continúa con los senos trabeculares *(TS)* que transcurren a lo largo de las trabéculas.

La corteza contiene los nódulos linfáticos *(LN)* y un componente más profundo que carece de nódulos y se denomina paracorteza. Mientras que los nódulos linfáticos y sus centros germinativos más pálidos son característicos de la corteza externa o superficial, una masa linfocítica más densa que imparte una basofilia distintiva es característica de la paracorteza o corteza profunda. Por el contrario, la médula se caracteriza por estrechos cordones anastomosados de tejido linfático que contienen una abundancia de linfocitos, los cordones medulares *(MC)*, separados por espacios claros conocidos como senos medulares *(MS)*. Los senos medulares reciben linfa de los senos trabeculares y linfa que se ha filtrado a través del tejido cortical.

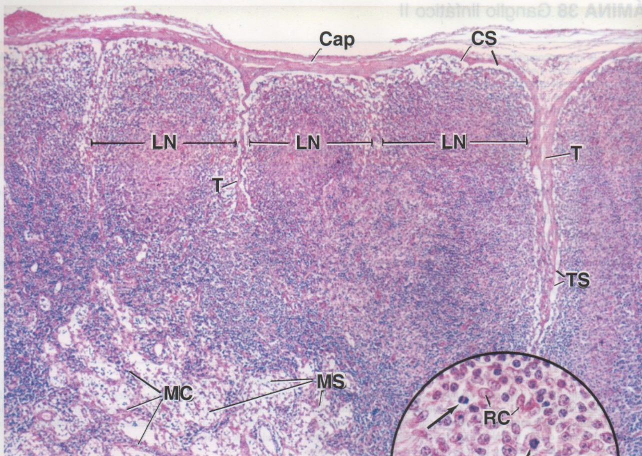
Nódulo linfático, ganglio linfático, ser humano, H-E, 400 ×; detalle 640 ×.

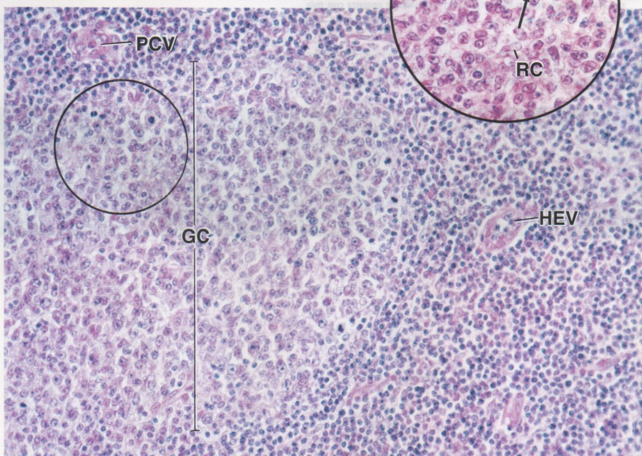
En esta microfotografía de un nódulo linfático de la foto de arriba se ve con más aumento el centro germinativo *(GC)* que contiene linfocitos medianos y grandes. Los centros germinativos también contienen plasmocitos. Las mitosis se muestran con un aumento un poco mayor en el **detalle** *(flechas)*, que corresponde a la región encerrada dentro de la *circunferencia* en esta microfotografía. En el **detalle** también se ven los núcleos de las células reticulares *(RC)* que forman la estroma de tejido conjuntivo de todo el órgano. La célula reticular tiene un núcleo pálido que suele ser ovoide y su citoplasma emite prolongaciones largas que rodean las fibras reticulares. En los cortes teñidos con H-E, las fibras reticulares y el citoplasma que las rodea son difíciles de discernir. Las células reticulares se ven mejor en los senos, donde se extienden a través del espacio linfático y no son ocultadas por otras células.

Un vaso singular, la vénula de endotelio alto *(HEV)*, se halla en relación con las acumulaciones de linfocitos, en particular en la corteza profunda. Estos vasos tienen un endotelio formado por células altas entre las cuales migran los linfocitos desde la luz vascular hacia el parénquima del órgano.

REFERENCIAS

C, corteza
Cap, cápsula
CS, seno subcapsular o marginal
GC, centro germinativo
H, hilio
HEV, vénula de endotelio alto
LN, nódulo linfático
M, médula
MC, cordones medulares
MS, senos medulares
PCV, vénula poscapilar
RC, células reticulares
T, trabécula
TS, seno trabecular
flechas, linfocitos en proceso de mitosis


Cap
CS
LN
LN
LN
T
T
TS
MC
MS
RC
RC


PCV
GC
HEV

• LÁMINA 38 Ganglio linfático II

Los linfocitos B inmunocompetentes que han sido expuestos a un antígeno que pueden reconocer y fijar migran hacia un ganglio linfático, donde sufren activación y comienzan una serie de divisiones mitóticas que producen una gran cantidad de linfocitos inmaduros. Estos linfocitos continúan su proliferación en la **corteza superficial** para generar un clon de linfocitos que se diferencian en plasmocitos secretores de anticuerpos y linfocitos con memoria. La proliferación y la diferenciación de los linfocitos B ocurren en los **centros germinativos** en la corteza superficial del ganglio linfático. La activación y la diferenciación de los linfocitos T ocurren en la **corteza profunda** o **paracorteza**. Los plasmocitos que acaban de diferenciarse migran hacia la médula, desde donde liberan anticuerpos hacia la linfa que abandona el ganglio. También pueden salir del ganglio, entrar en el sistema vascular sanguíneo a la altura de la desembocadura del conducto torácico y viajar hacia sitios focalizados en el tejido conjuntivo donde pueden continuar la producción de anticuerpos.



Corteza profunda, ganglio linfático, ser humano, H-E, 365 ×.
Esta microfotografía muestra la corteza profunda del ganglio linfático. Como se mencionó en la lámina anterior, esta parte de la corteza es más profunda que la región que contiene los nódulos linfáticos y consiste en linfocitos que están distribuidos muy juntos. En esta región se pueden ver varios vasos sanguíneos. Aunque hay vasos sanguíneos de pequeño calibre típicos, como capilares *(Cap)* y vénulas, aquí también se hallan las vénulas poscapilares menos comunes que reciben el nombre de vénulas de endotelio alto *(HEV)*. Un vaso de pequeño calibre, que puede identificarse como una vénula *(Ven)* por el tamaño de su luz y el espesor de su pared, se ve en un punto de transición hacia vénula de endotelio alto *(puntas de flecha)*. Aquí los núcleos de las células endoteliales han adquirido un contorno redondeado. La vénula de endotelio alto se identifica por su endotelio, que está compuesto por células cúbicas. En el **detalle** se muestra un corte transversal de una vénula poscapilar visto con más aumento (700 ×). Los núcleos de las células endoteliales son redondeados y se tiñen pálidamente, en contraste con los núcleos de los linfocitos circundantes que son de forma y tamaño semejantes pero su tinción es más intensa. En este vaso también se ven tres linfocitos *(flechas)* en proceso de migrar a través de la pared vascular. A la altura del ángulo inferior derecho de la foto hay una concentración de linfocitos bastante menor. Esta región, una parte de la médula, contiene espacios que corresponden a senos medulares *(MS)*.



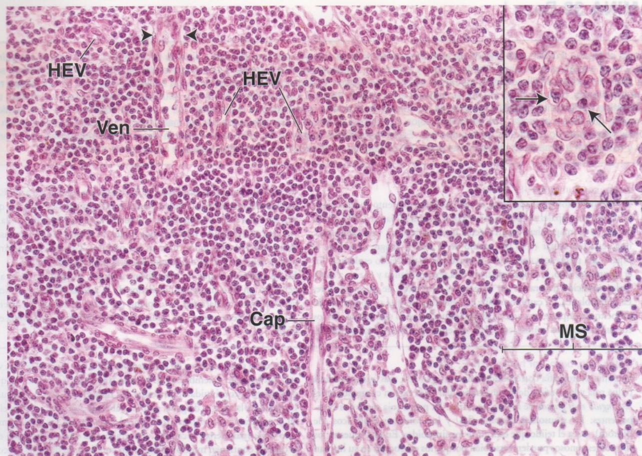
Región del hilio, ganglio linfático, ser humano, H-E, 250 ×.
La región que aparece aquí, cerca del hilio ganglionar, contiene parte de un nódulo linfático *(LN)*, parte del seno subcapsular *(CS)* justo debajo de la cápsula *(Cap)* y parte de un seno medular *(MS)*. Tanto el seno subcaspsular como el seno medular están atravesados por células reticulares *(RC)*. Estas células envuelven los haces colágenos que forman la armazón trabecular de sostén del ganglio. En el **detalle** se muestra con más aumento (530 ×) la región incluida en el *recuadro*. Los núcleos de las células reticulares *(RC)* son más grandes y están menos condensados que los de los linfocitos, que son redondeados e hipercromáticos. En los cortes teñidos con H-E estas características permiten distinguir las células reticulares de los linfocitos.

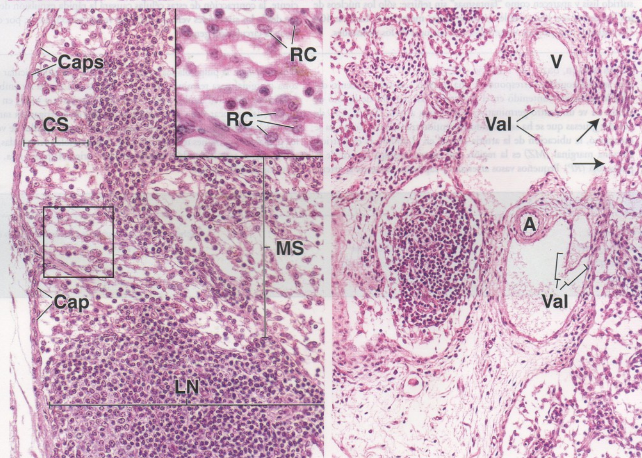


Región del hilio, ganglio linfático, simio, H-E, 530 ×.
Esta microfotografía muestra una parte de la región del hilio del ganglio. Dos de los vasos que se ven son linfáticos eferentes y ambos poseen una válvula *(Val)*. El vaso linfático de arriba exhibe lo que parece una pared incompleta. Los orificios en la pared vascular *(flechas)* son los sitios por los cuales los senos medulares desembocan en el vaso linfático. También pueden verse una arteria pequeña *(A)* y una vena *(V)*.

REFERENCIAS

A, arteria
Cap, capilar
Caps, cápsula
CS, seno subcapsular o marginal
HEV, vénula de endotelio alto
LN, nódulo linfático
MS, seno medular
RC, células reticulares
V, vena
Val, válvula
Ven, vénula
puntas de flecha, células endoteliales de vénula poscapilar
flechas, foto de arriba, células endoteliales de la HEV; foto de abajo, a la derecha, orificios de desembocadura de senos medulares en un vaso linfático


HEV
HEV
Ven
Cap
MS


Caps
RC
RC
CS
MS
Cap
LN
V
Val
A
Val

• LÁMINA 39 Bazo I

El bazo es el órgano linfático más grande de todo el organismo. Está rodeado por una cápsula y situado en el trayecto del torrente sanguíneo (arteria y vena esplénicas). El bazo filtra la sangre y reacciona inmunológicamente frente a los antígenos transportados por la corriente sanguínea. Tiene funciones de filtrado tanto mecánico como inmunológico. El parénquima del bazo (la pulpa esplénica) consiste en una **pulpa roja** y una **pulpa blanca**, denominadas así por su aspecto en el estado fresco. La pulpa blanca tiene una abundancia de linfocitos que forman una **vaina linfática periarterial (PALS)** alrededor de las ramas de la arteria esplénica que la penetran. La pulpa roja contiene una gran cantidad de eritrocitos que filtra y degrada. Los eritrocitos viejos, dañados o anormales son atrapados por los macrófagos que están asociados con los sinusoides vasculares no habituales de la pulpa roja. Estos macrófagos degradan los eritrocitos, inician la degradación metabólica de la hemoglobina y recuperan y almacenan el hierro del grupo hemo para su reutilización en la eritropoyesis que ocurre en la médula ósea.

Bazo, ser humano, H-E, 65 ×.

En esta microfotografía del bazo se ven con poco aumento sus dos componentes principales: la pulpa roja *(RP)* y la pulpa blanca *(WP)*. En el centro de la imagen hay una trabécula que contiene un vaso sanguíneo, una vena trabecular *(TV)* por medio de la cual la sangre abandona el órgano. La pulpa roja constituye la mayor parte del tejido esplénico. En el organismo vivo, la pulpa roja tiene una textura blanda y es roja a causa de la coloración natural de sus numerosos eritrocitos, de ahí su nombre. La pulpa blanca, en cambio, recibe este nombre porque su contenido de linfocitos le imparte una coloración blanquecina en el sujeto vivo. En los cortes histológicos teñidos con H-E, sin embargo, los núcleos de los linfocitos muy juntos determinan que la coloración general sea azul. El tejido linfático que forma la pulpa blanca es diferente de los nódulos que se ven en otros sitios porque sigue y envuelve a un vaso sanguíneo, la arteria central. El tejido linfático que rodea la arteria emite expansiones periódicas, con lo que se forman los nódulos. Cuando esto ocurre, la arteria central *(CA)* es desplazada hacia la periferia del nódulo.

En las regiones en que no tiene forma nodular, el tejido linfático aparece como un fino manguito alrededor de la arteria central y se designa vaina linfática periarterial. Si el plano del corte no incluye la arteria, la vaina puede verse como una aglomeración de linfocitos focalizada e irregular.

Pulpa roja, bazo, ser humano, H-E, 160 ×.

Esta microfotografía corresponde a una imagen con más aumento de la pulpa roja y la porción de la vena trabecular de la región contenida en el *rectángulo más grande* de la foto de arriba. La pulpa roja tiene dos componentes: los sinusoides venosos *(VS)* y los cordones esplénicos (de Billroth), o sea el tejido que está entre los sinusoides. En esta muestra los sinusoides venosos pueden verse bien porque los eritrocitos en su luz han sufrido lisis y aparecen como "fantasmas" sin teñirse; sólo los núcleos de los leucocitos son bien visibles (esto se ilustra mejor en la Lámina 40). Las regiones más pálidas, no teñidas, son las luces de los sinusoides.

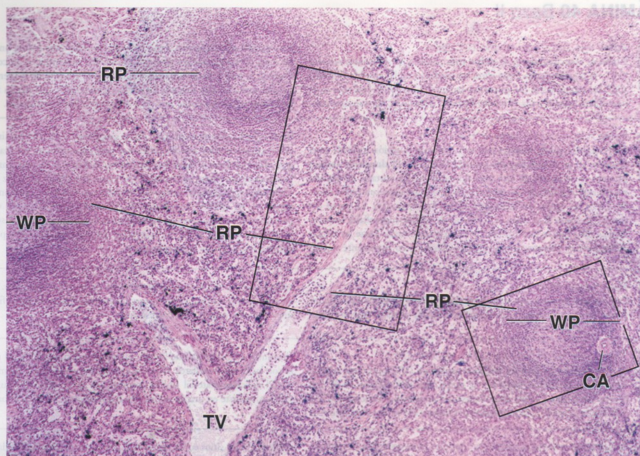
Cerca de la parte superior de la microfotografía hay dos sinusoides venosos *(flechas)* que desembocan en la vena trabecular *(TV)*, con lo que se demuestra la continuidad entre estos dos tipos de estructuras vasculares. La pared de la vena es delgada, pero la trabécula *(T)* que contiene el vaso da la impresión de ser parte de la pared vascular. En los seres humanos y en otros mamíferos, la cápsula y las trabéculas que se extienden desde la cápsula contienen miofibroblastos. En condiciones de estrés físico creciente, la contracción de estas células causará la rápida expulsión de sangre desde los sinusoides venosos hacia las venas trabeculares y, por ende, hacia la circulación general.

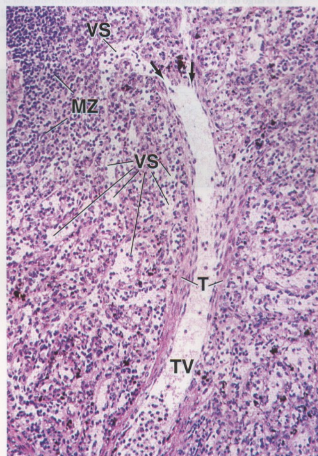
Pulpa blanca, bazo, ser humano, H-E, 240 ×.

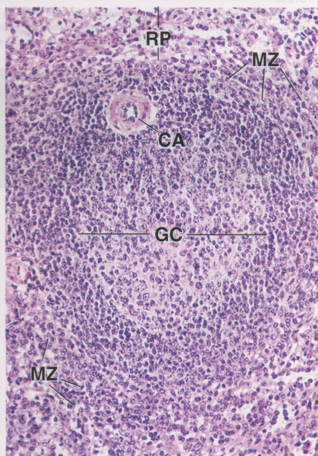
Esta microfotografía corresponde a una imagen con más aumento del nódulo esplénico contenido en el *rectángulo más pequeño* de la foto de arriba. Se ve un centro germinativo *(GC)* y una arteria central *(CA)* de paredes gruesas que se ha seccionado en sentido transversal. Como ya se mencionó, la ubicación de la arteria central en el nódulo es excéntrica. La zona marginal *(MZ)* es la región que separa la pulpa blanca de la pulpa roja *(RP)*. Pequeños vasos arteriales y capilares, ramas de la arteria central, irrigan la pulpa blanca y algunos pasan a la malla reticular de la zona marginal para terminar allí en un orificio con forma de embudo. En la zona marginal también hay sinusoides venosos y, a veces, en ellos pueden desembocar vasos arteriales. Los detalles de la irrigación sanguínea y del drenaje venoso son, en el mejor de los casos, difíciles de ver en los preparados comunes teñidos con H-E. Las arteriolas peniciladas, que son las ramas terminales de la arteria central e irrigan la pulpa roja, también son difíciles de ver.

REFERENCIAS

CA, arteria central
GC, centro germinativo
MZ, zona marginal
RP, pulpa roja
T, trabécula
TV, vena trabecular
VS, sinusoide venoso
WP, pulpa blanca
flechas, sinusoides venosos que desembocan en una vena trabecular


RP
WP
RP
RP
WP
CA
TV


VS
MZ
VS
T
TV


RP
MZ
CA
GC
MZ

• LÁMINA 40 Bazo II



Pulpa roja, bazo, ser humano, H-E, 360 ×.

Como se mencionó antes, la **pulpa roja** consiste en sinusoides venosos *(VS)* y la región situada entre ellos, los cordones esplénicos (de Billroth) *(SC)*. En esta muestra los eritrocitos se han lisado, por lo cual sólo se ve una silueta clara de cada elemento figurado individual. En consecuencia, los espacios relativamente claros con núcleos dispersos corresponden a las luces de los sinusoides venosos; los núcleos pertenecen a leucocitos. Cuando la pared de un sinusoide venoso *(VW)* se corta de manera tangencial como en esta imagen, las células endoteliales, que tienen forma de bastón, aparecen como una serie de cuerpos lineales delgados.



Pulpa roja, bazo, ser humano, H-E, 1.200 ×.

Esta microfotografía muestra con más aumento la región incluida en el recuadro de la microfotografía superior izquierda. El **sinusoide venoso** ubicado en el centro de esta microfotografía se ha cortado en sentido transversal. Además de los eritrocitos lisados, que aparecen como siluetas circulares vacías, en la luz hay varios linfocitos *(Ly)*. La pared del sinusoide, como se ve aquí, se compone de células endoteliales bastoniformes *(EC)* que se han cortado en sentido transversal. Entre las células contiguas hay un espacio intercelular estrecho pero claramente visible. Estos espacios permiten que las células sanguíneas entren en los sinusoides o salgan de ellos con facilidad. Las prolongaciones de los macrófagos, ubicados fuera de los sinusoides en los cordones esplénicos, también pasan entre las células endoteliales y se extienden dentro de la luz de los sinusoides para detectar antígenos extraños en la sangre circulante. El núcleo de las células endoteliales *(ECN)* sobresale en la luz del vaso y parece que estuviera apoyado sobre la superficie celular apical. Justo por fuera del sinusoide se ve un macrófago *(M)* que se identifica por los cuerpos residuales en su citoplasma.



Bazo, ser humano, H-E, 160 ×.

Esta imagen muestra una **vena trabecular** *(TV)* y la pulpa roja circundante. En la parte superior de la microfotografía pueden verse dos sinusoides venosos *(flechas)* que desembocan en la vena trabecular. Estas venas trabeculares pequeñas convergen en venas mayores que al final se unen para dar origen a la vena esplénica.



Bazo, ser humano, impregnación argéntica, 128 ×.

Aquí se muestra un **nódulo linfático esplénico** *(SN)* que ocupa la parte superior de la microfotografía y la pulpa roja *(RP)* debajo de él. Los componentes que pueden identificarse son un centro germinativo *(GC)*, una arteria central *(CA)* y sinusoides venosos *(VS)* en la pulpa roja. Los elementos estructurales que se han impregnado con la plata en el nódulo son las fibras reticulares. Obsérvese su escasez en el centro germinativo. El delicado material fibrilar impregnado que rodea los sinusoides venosos consiste en una modificación habitual de la membrana basal.

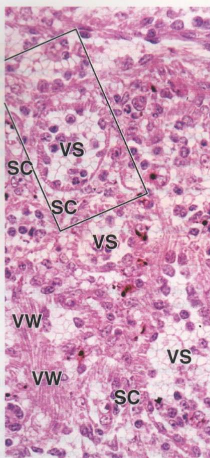
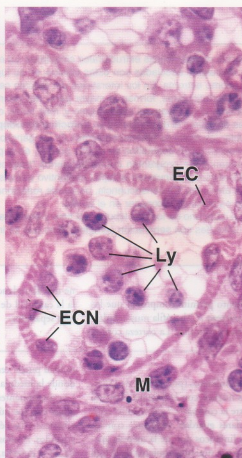
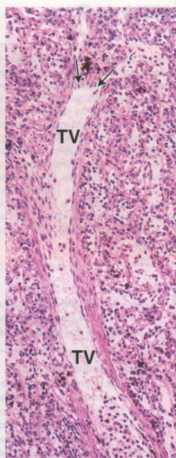
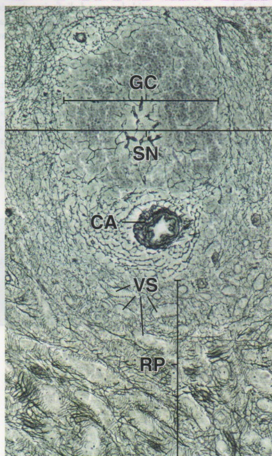
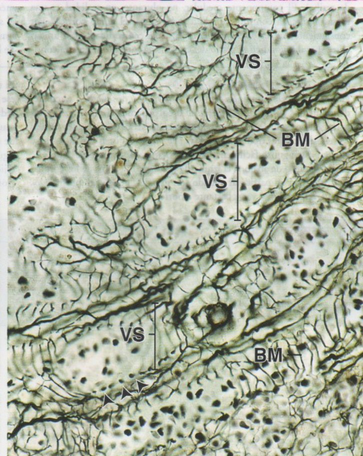


Sinusoides venosos, bazo, ser humano, impregnación argéntica, 515 ×.

Esta microfotografía muestra varios **sinusoides venosos** *(VS)*. En los sitios en los que la pared vascular se ha cortado en forma tangencial la membrana basal *(BM)* aparece como una estructura semejante a una escalera. En los sitios en los que el vaso se ha cortado más profundamente a lo largo de su eje longitudinal la membrana basal aparece en la forma de puntos *(puntas de flecha)*. Una reconstrucción tridimensional de la membrana basal permitiría comprobar que consiste en una serie de estructuras anulares.

REFERENCIAS

BM, membrana basal
CA, arteria central
EC, células endoteliales bastoniformes
ECN, núcleo de célula endotelial
GC, centro germinativo
Ly, linfocitos
M, macrófago
RP, pulpa roja
SC, cordón esplénico
SN, nódulo linfático esplénico
TV, vena trabecular
VS, sinusoide venoso
VW, pared de sinusoide venoso


VS
SC
SC
VS
VW
VW
VS
SC

EC
Ly
ECN
M

TV
TV

GC
SN
CA
VS
RP

VS
BM
VS
VS
BM

• LÁMINA 41 Timo

El timo es un órgano linfático que exhibe ciertas características estructurales singulares. La estroma reticular de sostén deriva del endodermo y produce un retículo celular. No hay fibras reticulares asociadas con estas células; en su lugar, las células mismas, llamadas **células epiteliorreticulares** o **reticuloepiteliales**, sirven como estroma. En los intersticios del retículo celular se acumulan linfocitos y estos dos elementos celulares, los linfocitos y las células epiteliorreticulares, forman la mayor parte del volumen del órgano. Los precursores linfocíticos que migran hacia el rudimento endodérmico del embrión derivan del saco vitelino y, más tarde, de la médula ósea roja. Estos linfocitos proliferan y se tornan inmunológicamente competentes en el timo al diferenciarse en **linfocitos timodependientes** (o sea, linfocitos T). Algunos de estos linfocitos migran hacia otros tejidos para poblar las regiones timodependientes de los ganglios linfáticos y del bazo, así como para alojarse en el tejido conjuntivo laxo. Muchos linfocitos mueren o son destruidos en el timo porque, en el proceso aleatorio por el cual adquieren la capacidad de reconocer y reaccionar frente a antígenos, se programan contra antígenos "propios". Para fagocitar estos linfocitos destruidos hay macrófagos abundantes. Las células epiteliorreticulares envainan el tejido conjuntivo perivascular del timo y forman una barrera hematotímica. Además, el timo no tiene vasos linfáticos aferentes. En consecuencia, no puede reaccionar contra antígenos circulantes. El timo involuciona durante la adolescencia y con frecuencia es difícil de reconocer en el adulto.

Una cápsula de tejido conjuntivo *(Cap)* rodea cada uno de los dos lóbulos del timo y envía trabéculas *(T)* hacia el interior del parénquima para delimitar lobulillos. Los lobulillos *(L)* no son unidades con separación completa, sino que se interconectan a causa de la índole discontinua de las trabéculas.

Timo, ser humano, H-E, 40 ×.

La inspección del timo con poco aumento permite comprobar que los lobulillos *(L)* están formados por una **corteza** *(C)* basófila muy teñida y una **médula** *(M)* más pálida y de relativa eosinofilia. La corteza contiene una abundancia de linfocitos muy juntos, mientras que en la médula la cantidad de linfocitos es menor y, en consecuencia, éstos se hallan más separados.

Timo, ser humano, H-E, 140 ×.

La diferencia relativa en la población de linfocitos (por unidad de superficie) y, en particular, la tinción de sus núcleos con la hematoxilina son la causa de la diferencia de aspecto entre la corteza *(C)* y la médula *(M)*. Obsérvese que ciertas regiones medulares guardan semejanza con los centros germinativos de otros órganos linfáticos porque la médula aparece como regiones circulares aisladas (parte superior izquierda de la foto de arriba). El componente medular, no obstante, en realidad es una masa ramificada continua que está rodeada por el tejido cortical. Por consiguiente, las regiones medulares "aisladas" en realidad están unidas entre sí, aunque no en el plano del corte. Una indicación de esta continuidad puede verse en la mitad derecha de la microfotografía de arriba, donde la médula parece que se extiende a través de varios lobulillos.

Los componentes celulares principales del timo son los linfocitos (timocitos) con sus núcleos pequeños, redondeados e hipercromáticos característicos y las células epiteliorreticulares de sostén con núcleos grandes y pálidos. Ambos tipos celulares pueden distinguirse en la microfotografía de la derecha, que corresponde a una vista con gran aumento de la médula. Dado que tiene una cantidad menor de linfocitos, la médula es el sitio de elección para inspeccionar las células epiteliorreticulares. El timo también contiene macrófagos, pero éstos son difíciles de distinguir de las células epiteliorreticulares.

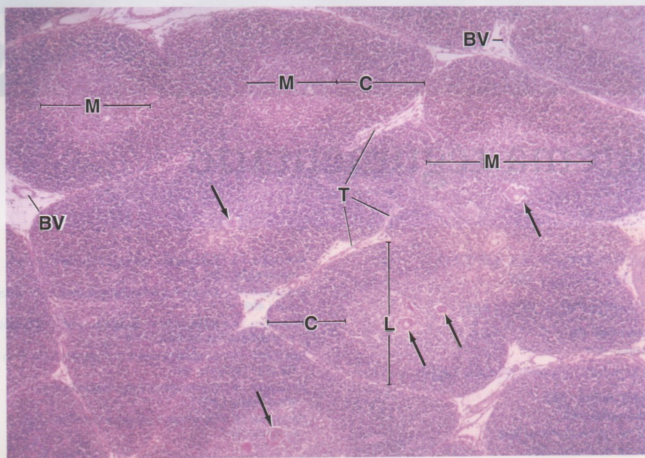
Médula, timo, ser humano, H-E, 600 ×.

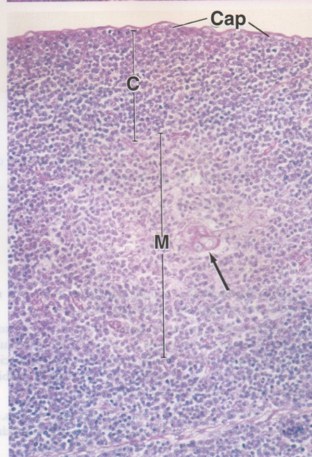
La médula suele contener cantidades variables de cuerpos circulares denominados corpúsculos de Hassall o **corpúsculos tímicos** *(HC)*. Los corpúsculos están formados por capas concéntricas de grandes células epiteliorreticulares tipo VI aplanadas *(Ep)*. Se tiñen bien con la eosina y pueden distinguirse fácilmente con poco aumento, como en la foto de arriba y la foto de abajo, a la izquierda *(flechas)*. El centro de los corpúsculos tímicos, en particular cuando son grandes, puede exhibir indicios de queratinización y verse bastante amorfo.

El timo se mantiene como una estructura grande hasta la pubertad. En ese momento ocurren cambios regresivos que dan por resultado una reducción significativa en la cantidad del tejido tímico. El timo joven es muy celular y contiene poquísimo tejido adiposo. En cambio, en el timo de más edad hay mucho tejido adiposo entre los lobulillos. Conforme sigue la involución, los adipocitos aparecen incluso dentro del propio tejido tímico. Además, en la periferia de la corteza del timo en involución puede haber plasmocitos ocasionales.

REFERENCIAS

BV, vaso sanguíneo
C, corteza
Cap, cápsula
Ep, células epiteliorreticulares
HC, corpúsculo de Hassall
L, lobulillo
M, médula
T, trabéculas
puntas de flecha, núcleos de las células epiteliorreticulares tipo VI de los corpúsculos de Hassall
flechas, corpúsculos de Hassall


BV
M
C
M
M
T
BV
C
L


Cap
C
M


HC
Ep
HC
BV

capítulo 15

Sistema tegumentario

■ GENERALIDADES DEL SISTEMA TEGUMENTARIO

La **piel** (lat. *cutis*) o **tegumento** y sus derivados (**anexos** o **faneras**) constituyen el **sistema tegumentario**. La piel forma la cubierta externa del cuerpo y es su órgano más grande ya que constituye el 15 a 20% de su masa total. La piel está compuesta por dos estratos principales:

- **Epidermis**, compuesta por un epitelio estratificado plano queratinizado que crece constantemente pero mantiene su espesor normal por el proceso de la descamación. La epidermis deriva del ectodermo.
- **Dermis**, compuesta por un tejido conjuntivo denso que provee sostén mecánico, resistencia y espesor a la piel. La dermis deriva del mesodermo.

La **hipodermis** contiene una cantidad variable de tejido adiposo organizado en lobulillos separados por tabiques de tejido conjuntivo. Está situada a más profundidad que la dermis y equivale al **tejido celular subcutáneo** o la **fascia subcutánea** de los anatomistas. En las personas bien alimentadas y en quienes viven en climas fríos el tejido adiposo puede ser bastante grueso.

Los **derivados epidérmicos de la piel** (anexos cutáneos) comprenden las estructuras y los productos siguientes:

- **Folículos pilosos** y **pelo**
- **Glándulas sudoríparas**
- **Glándulas sebáceas**
- **Uñas**
- **Glándulas mamarias**

El sistema tegumentario cumple funciones esenciales relacionadas con su ubicación en la superficie externa.

La piel y sus anexos forman un órgano complejo compuesto por muchos tipos celulares diferentes. La diversidad de estas células y su capacidad de actuar en conjunto proveen una serie de funciones que le permiten a la persona enfrentarse con el medio ambiente externo. Las funciones principales de la piel son:

- Actúa como una **barrera** que protege contra agentes físicos, químicos y biológicos del medio externo (p. ej., barrera mecánica, barrera de permeabilidad, barrera ultravioleta).
- Provee **información inmunológica** obtenida durante el procesamiento antigénico a las células efectoras adecuadas del tejido linfático.

- Participa en la **homeostasis** al regular la temperatura corporal y la pérdida de agua.
- Transmite **información sensitiva** acerca del medio externo al sistema nervioso.
- Desempeña **funciones endocrinas** al secretar hormonas, citocinas y factores de crecimiento y al convertir moléculas precursoras en las moléculas maduras con actividad hormonal (vitamina D).
- Interviene en la **excreción** a través de la secreción exocrina de las glándulas sudoríparas ecrinas y apocrinas y de las glándulas sebáceas.

Además, ciertas sustancias liposolubles pueden absorberse a través de la piel. Aunque en sí misma no es una función de la piel, esta propiedad con frecuencia se aprovecha para la administración de agentes terapéuticos. Por ejemplo, la nicotina, las hormonas esteroides y los medicamentos contra el mareo (cinetosis) a menudo se administran a través de la piel en la forma de pequeños apósitos adhesivos o parches. Para reducir los síntomas de la abstinencia nicotínica cuando se abandona el hábito de fumar, con frecuencia se utilizan parches para proveer una dosis pequeña constante de nicotina que carece de los efectos peligrosos del humo del tabaco.

La piel se clasifica en fina y gruesa, un reflejo de su espesor y su ubicación.

El espesor de la piel varía en las distintas regiones de la superficie corporal, desde menos de 1 mm hasta más de 5 mm. No obstante, la piel es obviamente diferente desde los puntos de vista macroscópico y microscópico en dos sitios: las palmas de las manos y las plantas de los pies. Estas regiones están sometidas a una fricción intensa, carecen de pelos y poseen una capa epidérmica mucho más gruesa que la de la piel de cualquier otro sitio. Esta piel sin pelos (lampiña) se denomina **piel gruesa**. En cualquier otra parte la epidermis es más delgada y el revestimiento cutáneo recibe entonces el nombre de **piel fina**. La piel fina contiene folículos pilosos en casi toda su extensión (faltan en muy pocos sitios).

Las denominaciones *piel fina* y *piel gruesa*, como se usan en las descripciones histológicas, en realidad son incorrectas porque sólo hacen alusión al espesor de la epidermis. Desde el punto de vista anatómico, la piel más gruesa está en la región superior del dorso, donde la dermis tiene un gran espesor. La epidermis de esta región, sin embargo, es comparable a la de la piel fina que hay en otras partes de la superficie corporal. En cambio, en algunos otros sitios, como los párpados, la piel es muy delgada.

ESTRATOS DE LA PIEL

Epidermis

La **epidermis** está compuesta por un epitelio estratificado plano en el que pueden identificarse cuatro estratos bien definidos. En el caso de la piel gruesa hay un quinto estrato (Figs. 15.1 y 15.2). Desde la profundidad hasta la superficie los estratos son:

- **Estrato basal**, también llamado **estrato germinativo** por la presencia de células con actividad mitótica, que son las células madre de la epidermis,
- **Estrato espinoso**, también llamado **capa espinocítica** o de **células espinosas** por el aspecto microscópico óptico característico de sus componentes celulares, los cuales tienen proyecciones cortas que se extienden de una célula a otra,
- **Estrato granuloso**, cuyas células contienen gránulos abundantes que se tiñen intensamente,
- **Estrato lúcido**, limitado a la piel gruesa y considerado una subdivisión del estrato córneo y
- **Estrato córneo**, compuesto por células queratinizadas.



FIGURA 15.1 • **Microfotografía en la que se ven las capas de la piel fina.** En esta muestra de piel humana teñida con H-E pueden verse sus dos capas principales: la epidermis (*Epi*) y la dermis (*Derm*). La epidermis es la más superficial y está compuesta por un epitelio estratificado plano queratinizado. La dermis posee dos capas: la capa papilar (que es la más superficial y es contigua a la epidermis) y la capa reticular (de ubicación más profunda). El límite entre ambas capas no es obvio, pero la dermis papilar contiene una cantidad mayor de células que la dermis reticular. Además, los haces de fibras colágenas de la dermis reticular son gruesos (se notan bien en la parte inferior de la foto), mientras que los de la dermis papilar son finos. 45 ×.

La diferenciación de las células epiteliales constituye una forma especializada de apoptosis.

La diferenciación terminal de las células epidérmicas, que comienza con las divisiones celulares en el estrato basal, se considera una forma especializada de apoptosis. Las células del estrato granuloso exhiben la típica morfología nuclear apoptótica, incluida la fragmentación de su DNA. Sin embargo, la fragmentación celular asociada con la apoptosis normal no ocurre; en lugar de ello las células se llenan de filamentos de la proteína intracelular **queratina** y luego se descaman de la superficie cutánea.

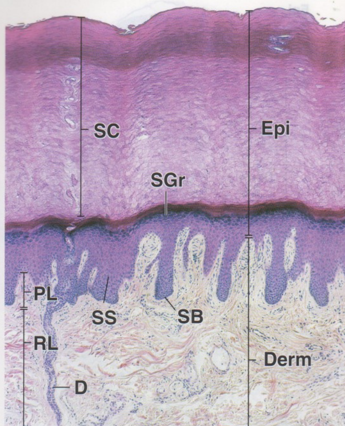


FIGURA 15.2 • **Microfotografía en la que se ven las capas de la piel gruesa.** En esta muestra de piel obtenida de la planta del pie (humano) se ve la epidermis (*Epi*) con un estrato córneo (*SC*) muy grueso. El resto de los estratos de la epidermis (salvo por el estrato lúcido, que no aparece en este preparado), o sea el estrato basal (*SB*), el estrato espinoso (*SS*) y el estrato granuloso (*SGr*), se ve bien en este corte teñido con H-E. A la izquierda aparece el conducto excretor (*D*) de una glándula sudorípara mientras atraviesa la dermis (*Derm*) para luego seguir un trayecto en espiral a través de la epidermis. En los sitios donde los conductos de las glándulas sudoríparas se introducen en la epidermis se ven prolongaciones epidérmicas hacia la profundidad que se conocen como crestas epidérmicas interpapilares. La dermis contiene papilas, protrusiones de tejido conjuntivo que están entre las crestas epidérmicas interpapilares. Obsérvese también la celularidad mayor de la dermis papilar (*PL*) y que los haces de fibras colágenas de la dermis reticular (*RL*) son más gruesos que los de la dermis papilar. 65 ×.

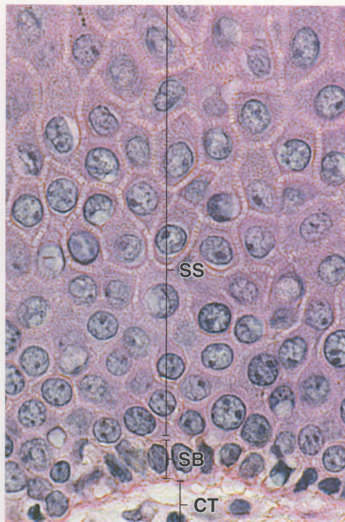


FIGURA 15.3 • **Microfotografía de los estratos basal y espinoso.** Aquí se muestra con más aumento la epidermis de la piel fina. La capa de una sola célula de espesor en la base de la epidermis justo por encima del tejido conjuntivo (*CT*) de la dermis es el estrato basal (*SB*). Las células de esta capa están apoyadas sobre la membrana basal. Una capa conocida como *estrato espinoso* (*SS*) está situada justo por encima del estrato basal y consiste en células que tienen "espinas" en su superficie. Estas proyecciones de aspecto espinoso están unidas a las proyecciones de células contiguas por medio de desmosomas y en conjunto se ven como puentes intercelulares. 640 ×.

El estrato basal tiene a su cargo la renovación de las células epidérmicas.

El **estrato basal** consiste en una capa celular de una sola célula de espesor que se apoya sobre la lámina basal (Lámina 42, p. 514). Contiene las **células madre** que dan origen a células nuevas, los **queratinocitos**, por división mitótica. Por esta razón, el estrato basal también se denomina **estrato germinativo**. Las células son pequeñas y cúbicas o cilíndricas bajas. Tienen una cantidad menor de citoplasma que las células del estrato que está justo encima; en consecuencia, sus núcleos están *más juntos*. Los *núcleos muy juntos*, en combinación con el citoplasma basófilo de estas células, le imparten una basofilia pronunciada al estrato basal. Las células basales también contienen en su citoplasma cantidades variables de melanina (véase más adelante) que se transfiere desde los melanocitos vecinos dispersos en este estrato celular. En las células basales se detectan muchas uniones intercelulares; las células están unidas entre sí y a los queratinocitos por medio de desmosomas y a la lámina basal subyacente por medio de hemidesmosomas. Conforme se originan por división mitótica en este estrato, los queratinocitos nuevos se desplazan hacia el estrato siguiente, con lo que inician su proceso de migración hacia la superficie. Este proceso termina cuando la célula se convierte en una célula queratinizada madura que al final se descama de la superficie de la piel.

Las células del estrato espinoso exhiben proyecciones "espinosas" características.

El **estrato espinoso** tiene por lo menos varias células de espesor. Sus células (los **queratinocitos**) son más grandes que las del estrato

basal. Poseen múltiples **proyecciones citoplasmáticas** o "espinas", que le dan su nombre a este estrato (Fig. 15.3 y Lámina 42, p. 514). Las proyecciones citoplasmáticas están unidas a proyecciones similares de células contiguas por medio de **desmosomas**. Con el microscopio óptico, el sitio donde está el desmosoma aparece como un engrosamiento pequeño denominado **nodo de Bizzozero**. Las proyecciones suelen ser muy conspicuas, en parte porque durante la preparación de la muestra las células se retraen y el espacio intercelular entre las espinas se expande. A causa de su aspecto, las células que forman este estrato con frecuencia reciben el nombre de **espinocitos** o **células espinosas**. Conforme maduran y se desplazan hacia la superficie, las células aumentan de tamaño y se adelgazan en un plano paralelo al superficial. Esta disposición es particularmente notable en las células espinosas más superficiales, donde los núcleos también se alargan en lugar de ser ovoides para adecuarse a la forma aplanada que han adquirido las células.

Las células del estrato granuloso contienen gránulos de queratohialina conspicuos.

El **estrato granuloso** es la capa más superficial de la porción no queratinizada de la epidermis. Este estrato tiene una a tres células de espesor. Aquí los **queratinocitos** poseen numerosos **gránulos de queratohialina**, de allí el nombre de este estrato. Estos gránulos contienen proteínas con cistina e histidina abundantes, las cuales son las precursoras de la proteína **filagrina** que aglomera los **filamentos de queratina** presentes dentro de las células cornificadas del estrato córneo. Los gránulos de queratohialina son de forma irregular y de tamaño variable. A causa de su basofilia intensa se identifican con facilidad en los cortes histológicos de rutina.

El estrato córneo consiste en células escamosas anucleadas en gran medida llenas de filamentos de queratina.

Por lo general hay una transición brusca entre las células nucleadas del estrato granuloso y las células anucleadas, planas y desecadas del **estrato córneo**. Las células del estrato córneo son las más diferenciadas de la epidermis. Pierden su núcleo y sus orgánulos citoplasmáticos y se llenan casi por completo de filamentos de queratina. La gruesa membrana plasmática de estas células queratinizadas cornificadas está cubierta por fuera, en la porción más profunda de este estrato, por una capa extracelular de lípidos que forman el componente principal de la **barrera contra el agua** en la epidermis.

El estrato córneo es la capa de espesor más variable y es la de mayor grosor en la piel gruesa. El espesor de este estrato constituye la diferencia principal entre la epidermis de la piel gruesa y la de la piel fina. Esta capa cornificada se tornará aún más gruesa en los sitios sometidos a una fricción mayor que la habitual, como ocurre en la formación de los callos en las palmas de las manos y en los pulpejos de los dedos.

El **estrato lúcido**, que algunos histólogos consideran una subdivisión del estrato córneo, normalmente sólo puede verse bien en la piel gruesa. Con el microscopio óptico a menudo tiene un aspecto refráctil (birrefringente) y puede teñirse poco. Este estrato muy refráctil contiene células eosinófilas en las que el proceso de queratinización está bastante avanzado. El núcleo y los orgánulos citoplasmáticos se destruyen y desaparecen conforme la célula se llena gradualmente de queratina.

Dermis

La adherencia de la epidermis a la dermis está potenciada por un aumento de la interfaz entre los dos tejidos.

Vista con el microscopio óptico, la unión entre la dermis y la epidermis tiene un contorno muy irregular excepto en la piel más fina de todas. Los cortes de piel perpendiculares a la superficie dejan ver abundantes evaginaciones digitiformes de tejido conjuntivo, llamadas **papilas dérmicas**, que empujan la parte profunda de la epidermis (véanse las Figs. 15.1 y 15.2). Las papilas se complementan con lo que parecen proyecciones similares de la epidermis, llamadas **crestas epidérmicas** o **redes de crestas epidérmicas**, que se hunden en la dermis. Sin embargo, si el plano del corte es paralelo a la superficie de la epidermis y pasa a través de la papilas dérmicas, el tejido epidérmico se ve como una lámina continua de epitelio dentro de la que aparecen islotes circulares de tejido conjuntivo. Estos islotes son los cortes transversales de papilas dérmicas, en realidad digitiformes, que empujan la superficie basal de la epidermis. **En los sitios donde la tensión mecánica a la que está sometida la piel es mayor, las crestas epidérmicas son mucho más profundas (el epitelio es más grueso) y las papilas dérmicas son mucho más largas y están más juntas, lo cual crea una interfaz más extensa entre la dermis y la epidermis. Este fenómeno es particularmente obvio en los cortes histológicos que incluyen las superficies palmar y dorsal de la mano, como ocurre en un corte de un dedo.**

En la piel gruesa hay crestas dérmicas verdaderas además de las papilas dérmicas.

Las **crestas dérmicas** tienen la tendencia a adquirir una disposición paralela, con las papilas dérmicas ubicadas entre ellas. Estas crestas forman un patrón distintivo que es genéticamente singular en cada persona y se refleja en los surcos y los pliegues epidérmicos que se ven en la superficie cutánea **(dermatoglifos)**; estos dermatoglifos son el fundamento del uso de las huellas dactilares o plantares para la identificación de las personas.

Las crestas y las papilas dérmicas son muy prominentes en la piel gruesa de las superficies palmar y plantar. Aquí la extensión de la superficie basal de la epidermis supera ampliamente la de su superficie libre. En consecuencia, el estrato germinativo está extendido por una gran superficie y, si suponemos que su ritmo de mitosis es casi constante, en la unidad de tiempo entran más células en el estrato córneo de la piel gruesa que en el de la piel fina. Se cree que estas células adicionales son la causa del espesor mayor del estrato cornificado en la piel gruesa.

Los hemidesmosomas fortalecen la adhesión de la epidermis al tejido conjuntivo subyacente.

Al examinarla con el microscopio electrónico de transmisión (MET), la región basal de las células epidérmicas del estrato germinativo exhibe un patrón de protrusiones citoplasmáticas irregulares que aumentan la superficie de adhesión entre la célula epitelial y su lámina basal subyacente. Una serie de **hemidesmosomas** vincula los filamentos intermedios del citoesqueleto con la lámina basal. Además, también hay **adhesiones focales** (contactos focales) que vinculan los filamentos de actina con la lámina basal. Estas uniones adherentes especializadas se comentan en la página 144.

La dermis está compuesta por dos capas: la dermis papilar y la dermis reticular.

La inspección de todo el espesor de la dermis con el microscopio óptico permite identificar dos capas de estructura bien definida.

- La **dermis papilar**, la más superficial, consiste en tejido conjuntivo laxo ubicado justo debajo de la epidermis (Lámina 43,

• RECUADRO 15.1 Correlación clínica: cánceres de origen epidérmico

Tres tipos principales de **cáncer de piel** se originan a partir de células de la epidermis. En general, el cáncer de la piel es causado por la exposición prolongada y sin protección a la radiación ultravioleta de la luz solar. El tipo más común es el **carcinoma de células basales** (carcinoma basocelular) que, bajo el microscopio, como su nombre lo indica, parece compuesto por células del estrato basal de la epidermis. El carcinoma de células basales es un tumor de crecimiento lento que no suele producir metástasis. Lo característico es que las células neoplásicas se originen en la prominencia folicular de la vaina radicular externa del folículo piloso. En casi todos los casos de carcinoma basocelular el tratamiento recomendado consiste en la extirpación quirúrgica del tumor.

El segundo cáncer cutáneo en frecuencia es el **carcinoma de células escamosas** (carcinoma espinocelular) con más de 200.000 casos por año. Las personas con esta forma de cáncer suelen adquirir una placa o un nódulo pequeño indoloro que está rodeado por una región de inflamación. El carcinoma de células escamosas se caracteriza por células muy atípicas en todos los niveles de la epidermis (carcinoma in situ). La fragmentación de la membrana basal resulta en la propagación (metástasis) de las células neoplásicas hacia los ganglios linfáticos. El carcinoma espinocelular es conocido por sus patrones de diferenciación variables que comprenden desde células escamosas poligonales organizadas en lobulillos ordenados y zonas de queratinización hasta células redondeadas con focos de necrosis y ocasionales células queratinizadas individuales. El tratamiento del carcinoma de células escamosas depende del tipo histológico, el tamaño y la ubicación del tumor. Puede incluir la extirpación quirúrgica, el raspado y la electrodesecación, la crioterapia (congelación con nitrógeno líquido) o la quimioterapia o la radioterapia. Para las recidivas locales de los cánceres de la piel se está utilizando el procedimiento quirúrgico micrográfico de Moh. Este procedimiento comprende la extracción por afeitado de capas delgadas de epidermis, una a una, y su examen con el microscopio para detectar la presencia de células malignas. Cuando el material del afeitado ya no tiene cáncer, la cirugía se considera terminada. Este método conserva tantas capas epidérmicas no afectadas como sea posible, al tiempo que se asegura que todas las células neoplásicas se hayan eliminado.

El **melanoma maligno** es la forma más grave de cáncer de piel si no se identifica en una etapa inicial y se extirpa quirúrgicamente. Las células individuales del melanoma, que se originan a partir de melanocitos, contienen un núcleo grande de contorno irregular y nucléolos eosinófilos prominentes. Estas células se acumulan en nidos o se dispersan por todo el espesor de la epidermis (Fig. F15.1.1). Pueden ubicarse sólo en la epidermis (melanoma in situ) o extenderse por la capa papilar subyacente de la dermis. Con el paso del tiempo el melanoma sufre una **fase de crecimiento radial**. Los melanocitos proliferan en todas direcciones, hacia arriba en la epidermis, hacia abajo en la dermis y periféricamente en la epidermis. En esta etapa inicial el melanoma tiene la tendencia a no producir metástasis. En la superficie de la piel se presenta como una lesión multicolor de pigmentación irregular, de aspecto negro con partes pardas oscuras o pardas claras y una mezcla de rosa a rojo o tonos de azul (Fig. F15.1.2). Tiempo después (más o menos 1 a 2 años más tarde) los melanocitos muestran actividad mitótica y forman nódulos redondeados que crecen de modo perpendicular a la superficie de la piel. En esta **fase de crecimiento vertical** los melanocitos tienen poco pigmento o carecen de él y suelen producir metástasis en los ganglios linfáticos regionales.

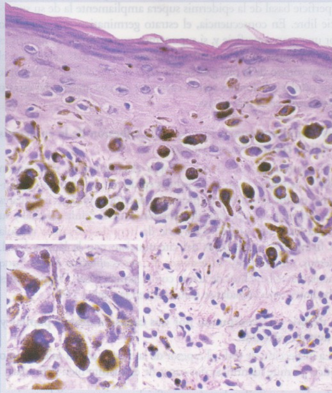


FIGURA F15.1.1 • Microfotografía de una lesión de melanoma maligno en la etapa inicial de la fase de crecimiento radial. Este corte de piel muestra la epidermis con células atípicas (producto de hiperplasia) repletas de gránulos de pigmento melánico pardo oscuro. Estas células son melanocitos atípicos que normalmente sólo se encuentran en el estrato basal de la epidermis. En esta etapa de la enfermedad estos melanocitos anormales migran hacia capas más superficiales de la epidermis (hiperplasia melanocítica). En la dermis hay pequeños nidos dispersos de células atípicas. Obsérvese la *acumulación de linfocitos en la dermis superficial.* 320 ×. **Detalle.** Imagen que muestra con más aumento un nido de melanocitos con prolongaciones bien visibles que contienen gránulos de melanina. 640 ×.

(Continúa)

RECUADRO 15.1 Correlación clínica: cánceres de origen epidérmico (Cont.)



FIGURA F15.1.2 • **Fotografía de la piel con melanoma maligno durante la fase de crecimiento radial.** En este paciente la lesión aplanada de pigmentación multicolor irregular pertenece a un melanoma maligno. El nódulo más grande es de color negro como el ébano y se encuentra junto a una región levemente sobreelevada de tonos que van del pardo oscuro al pardo claro con dos nódulos más pequeños de coloración rojiza. En esta etapa inicial el melanoma crece en todas direcciones: hacia arriba en la epidermis, hacia abajo en la dermis y periféricamente en la epidermis (Storm CA, Elder DE. The Skin. En: Rubin R, Strayer DS. Rubin's Pathology: Clinicopathologic Foundations of Medicine, 5th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. Reproducido con autorización).

La **regla ABCD** es útil para recordar los signos y los síntomas del melanoma (véase la Fig. F15.1.2):

- Asimétrico en cuanto a la forma de la lesión cutánea.
- Borde de la lesión irregular.
- Color variable; los melanomas suelen tener colores múltiples.
- Diámetro de la lesión cutánea; es más probable que los nevos (lunares) con un diámetro superior a los 6 mm sean sospechosos.

La cirugía es el tratamiento de elección para el melanoma maligno focalizado de la piel. Para el melanoma maligno avanzado se utilizan métodos multidisciplinarios, como la cirugía combinada con quimioterapia o la inmunoterapia con tratamiento coadyuvante.

p. 516). Los haces de fibras colágenas de esta parte de la dermis no son tan gruesos como los de la porción más profunda. Esta delicada red colágena contiene predominantemente moléculas de colágeno tipo I y tipo III. De modo similar, las fibras elásticas son filiformes y se organizan en una red irregular. La dermis papilar es relativamente delgada e incluye la sustancia de las papilas y las crestas dérmicas. Contiene vasos sanguíneos que irrigan la epidermis pero no se introducen en ella. También contiene prolongaciones nerviosas que terminan en la dermis o perforan la lámina basal para introducirse en el compartimiento epitelial. Dado que están concentrados en esta capa, los vasos sanguíneos y las terminaciones nerviosas sensoriales se ven particularmente bien en las papilas dérmicas.

- La **dermis reticular** es profunda con respecto a la dermis papilar. Aunque su espesor varía en diferentes partes de la superficie corporal, siempre es bastante más gruesa y contiene menos células que la dermis papilar. Se caracteriza por los gruesos haces irregulares de fibras colágenas en su mayoría tipo I y las fibras elásticas mucho menos delicadas. **Las fibras colágenas y elásticas no están orientadas al azar sino que forman las líneas regulares de tensión de la piel que se conocen con el nombre de líneas de Langer. Las incisiones cutáneas paralelas a las líneas de Langer cuando se curan dejan las cicatrices menos prominentes.**

En la piel de las aréolas, el pene, el escroto y el periné hay células musculares lisas que forman una red laxa en las partes más profundas de la dermis reticular. Esta disposición es la causa de las arrugas o pliegues que hay en estos sitios, en particular en los órganos eréctiles.

Justo debajo de la dermis reticular pueden encontrarse capas de tejido adiposo, músculo liso y, en algunos sitios, músculo estriado.

Profunda con respecto a la dermis reticular hay una **capa de tejido adiposo**, el llamado **panículo adiposo**, que tiene un espesor variable. Esta capa cumple una función importante de almacenamiento de energía y también sirve como aislante. Es particularmente gruesa en las personas que viven en climas fríos. Esta capa y su tejido conjuntivo laxo asociado constituyen la **hipodermis** o **fascia subcutánea** (tejido celular subcutáneo).

Las células musculares lisas individuales o pequeños fascículos de células musculares lisas que se originan en esta capa forman los **músculos erectores de los pelos** que conectan la parte profunda de los folículos pilosos con la dermis más superficial. La contracción de estos músculos en los seres humanos produce la erección de los pelos y el fruncimiento de la piel conocido como "piel anserina" o "piel de gallina". En los animales la erección de los pelos interviene tanto en la regulación térmica como en las reacciones de amedrentamiento.

En muchos animales debajo de la fascia subcutánea hay una capa delgada de músculo estriado, el **panículo carnoso**. Aunque en su mayor parte es vestigial en los seres humanos, permanece bien definido en la piel del cuello **(músculo platisma)**, la cara **(músculos de la mímica)** y el cuero cabelludo **(músculo occipitofrontal)**.

CÉLULAS DE LA EPIDERMIS

Las células de la epidermis pertenecen a cuatro tipos celulares diferentes:

- **Queratinocitos**, que son células epiteliales muy especializadas diseñadas para cumplir una función muy específica: la separación del organismo de su medio ambiente.
- **Melanocitos**, que son las células productoras de pigmento de la epidermis.
- **Células de Langerhans**, que participan en la transmisión de señales del sistema inmunitario.
- **Células de Merkel**, que están asociadas con terminaciones nerviosas sensitivas.

Queratinocitos

El **queratinocito** es el tipo celular predominante de la epidermis. Estas células se originan en el estrato epidérmico basal. Al abandonar este estrato los queratinocitos pasan a cumplir dos actividades esenciales:

- Producen **queratinas (citoqueratinas)**, las principales proteínas estructurales heteropoliméricas de la epidermis (véase el Cuadro 2.3, p. 64). Las queratinas forman filamentos intermedios y constituyen casi el 85% de los queratinocitos diferenciados por completo.
- Participan en la formación de la **barrera contra el agua de la epidermis**.

Los queratinocitos del estrato basal contienen abundantes ribosomas libres, filamentos intermedios (de queratina) de 7 a 9 nm dispersos, un aparato de Golgi pequeño, mitocondrias y retículo endoplasmático rugoso (RER). El citoplasma de los queratinocitos inmaduros aparece basófilo en los cortes histológicos a causa de la gran cantidad de ribosomas libres, la mayor parte de los cuales están ocupados en la síntesis de las queratinas que luego se ensamblará en los **filamentos de queratina**. Estos filamentos se clasifican como filamentos intermedios del citoesqueleto, aunque lo más común es que se llamen **tonofilamentos**.

Conforme las células entran en el estrato espinoso y se desplazan a través de él, la síntesis de filamentos de queratina continúa y éstos se agrupan en haces suficientemente gruesos como para ser visibles con el microscopio óptico. Estos haces de filamentos se denominan **tonofibrillas**. El citoplasma se torna eosinófilo por la reacción tintorial de las tonofibrillas que lo llenan cada vez más.

Los gránulos de queratohialina contienen proteínas asociadas con los filamentos intermedios que contribuyen a la aglomeración de los filamentos de queratina.

En la parte más superficial del estrato espinoso (Fig. 15.4) los ribosomas libres dentro de los queratinocitos comienzan a sintetizar **gránulos de queratohialina** que se convierten en la característica distintiva de las células del estrato granuloso (Lámina 42, p. 514). Los gránulos de queratohialina contienen las dos proteínas principales asociadas con los filamentos intermedios, a saber: **filagrina** y **tricohialina**. La aparición de los gránulos y la expresión de filagrina en los queratinocitos con frecuencia se utilizan como marcador clínico de la iniciación de la etapa final de la apoptosis. Conforme la cantidad de gránulos aumenta, el contenido de éstos se libera hacia el citoplasma del queratinocito. La filagrina y la tricohialina funcionan como promotoras de la aglomeración de los filamentos de queratina en tonofibrillas, lo cual inicia la conversión de las células granulosas en células cornificadas. Este proceso recibe el nombre de **queratinización** y ocurre en 2 a 6 horas, el tiempo que tardan las células en abandonar el estrato granuloso y entrar en el estrato córneo. Las fibrillas de queratina que se forman en este proceso son de **queratina blanda**, a diferencia de la **queratina dura** del pelo y las uñas (véase más adelante).

La transformación de una célula granulosa en una célula cornificada también comprende la desintegración del núcleo y de otros orgánulos y el engrosamiento de la membrana plasmática. Esto se acompaña de un cambio del pH, que disminuye desde más o menos el punto neutro (pH 7,17) en el estrato granuloso hasta un pH ácido en la superficie del estrato córneo, con valores que oscilan entre 4,5 y 6.

La descamación de los queratinocitos superficiales del estrato córneo es regulada por la degradación proteolítica de los desmosomas de las células.

Las células se exfolian o descaman con regularidad de la superficie del estrato córneo. La **exfoliación continua** de los queratinocitos superficiales es un proceso proteolítico regulado que comprende la degradación de los desmosomas de las células. Las **serina peptidasas relacionadas con la calicreína** humanas como la **KLK5**, la **KLK7** y la **KLK14** causan escisión desmosómica en una forma dependiente del pH. Un inhibidor de serina proteasas fisiológico, el **inhibidor linfoepitelial de tipo Kazal (LEKTI)**, a través de sus interacciones con las KLK en un pH neutro, impide la escisión desmosómica. Sin embargo, conforme disminuye el pH en las porciones más superficiales del estrato córneo como se comentó, el LEKTI progresivamente libera las KLK en el pH más bajo y, en consecuencia, permite que estas enzimas degraden los desmosomas y determina la separación de los queratinocitos (véase la Fig. 15.4). En condiciones normales el proceso permite una renovación controlada de la epidermis por medio de su gradiente de pH. Recientemente se identificaron mutaciones patógenas en el gen llamado **SPINK5 (inhibidor de serina proteasa de tipo Kazal 5)**, que codifica el LEKTI. El **síndrome de Netherton**, un trastorno genético infrecuente asociado con un gen SPINK5 defectuoso, se caracteriza por una disminución de la función cutánea de barrera, enrojecimiento generalizado de la piel (eritrodermia) y descamación.

Los cuerpos laminares contribuyen a la formación de la barrera epidérmica intercelular contra el agua.

Una **barrera epidérmica contra el agua** es indispensable para los epitelios "secos" de los mamíferos y tiene la función de **mantener la homeostasis corporal**. La barrera se establece básicamente por dos factores en los queratinocitos en diferenciación terminal: 1) el depósito de proteínas insolubles sobre la superficie interna de la membrana plasmática y 2) una capa de lípidos que se adhiere a la superficie externa de la membrana plasmática.

Conforme los queratinocitos del estrato espinoso comienzan a producir gránulos de queratohialina también producen unas vesículas limitadas por membrana que reciben el nombre de **cuerpos laminares (gránulos de revestimiento de la membrana)**. Estos cuerpos laminares son orgánulos limitados por membrana, de forma tubular u ovoide, exclusivos de las células de mamífero. Las células espinosas y granulosas sintetizan una mezcla heterogénea de **lípidos pro-barrera** y sus respectivas **enzimas procesadoras de lípidos** como glucoesfingolípidos, fosfolípidos, ceramidas, esfingomielinasa ácida y fosfolipasa A_2 secretora (Fig. 15.5); esta mezcla pasa al interior de los cuerpos laminares que se forman en el aparato de Golgi. Además, los cuerpos laminares contienen **proteasas** (p. ej., enzima quimiotríptica SC, catepsina D, fosfatasa ácida, glucosidasas, inhibidores proteásicos). El contenido de los gránulos luego se secreta por exocitosis hacia el espacio intercelular entre el

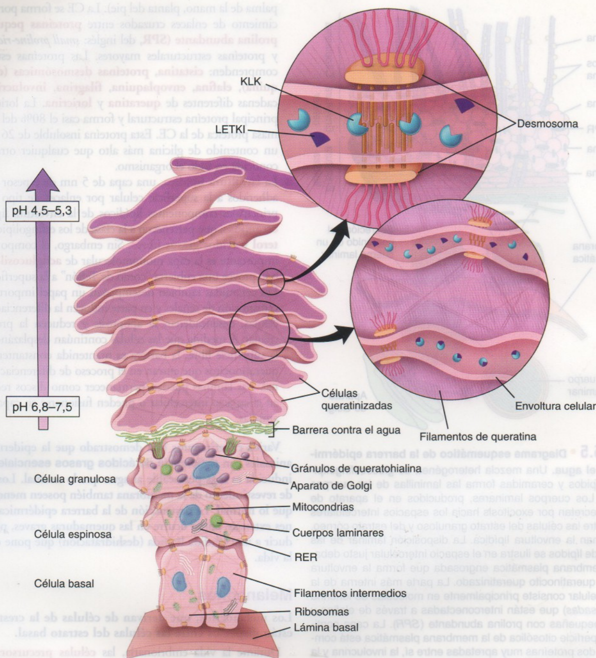


FIGURA 15.4 • Diagrama esquemático de los queratinocitos en la epidermis. La figura ilustra las diferentes etapas del ciclo vital del queratinocito en su migración desde el estrato basal, a través de los estratos espinoso y granuloso, hasta la capa queratinizada superficial, desde la cual se exfolia. La célula basal comienza a sintetizar filamentos intermedios de queratina (tonofilamentos) que se agrupan en haces y se ven con el microscopio óptico en la forma de tonofibrillas. Luego esta célula entra en el estrato espinoso, donde continúa la síntesis de filamentos intermedios. En la parte más superficial del estrato espinoso las células comienzan a producir gránulos de queratohialina que contienen proteínas asociadas con los filamentos intermedios y cuerpos laminares que contienen glucolípidos. En el estrato granuloso la célula expulsa los cuerpos laminares que contribuyen a la formación de la barrera epidérmica contra el agua; el resto del citoplasma celular conserva una abundancia de gránulos de queratohialina que, en asociación estrecha con tonofilamentos, forman la envoltura celular. Las células de la superficie están queratinizadas; poseen una membrana plasmática engrosada y haces de tonofilamentos en una matriz especializada. La descamación de las células queratinizadas es controlada por el pH, que verifica la actividad de las KLK y su interacción con el LEKTI. Los queratinocitos ubicados cerca del estrato granuloso tienen un pH neutro, el cual mantiene las interacciones desmosómicas y en la matriz extracelular permite una interacción fuerte entre el LEKTI y sus dianas, las KLK. A medida que el pH se acidifica hacia la superficie de la piel el LEKTI y las KLK se disocian, lo cual permite que las proteinasas se activen y busquen otras dianas proteicas en el espacio extracelular. En las capas más superficiales de queratinocitos el pH es suficientemente bajo para que las moléculas de KLK activas digieran las proteínas de los desmosomas. En conjunto con otras actividades de proteinasa esta acción conduce a una degradación completa de las uniones desmosómicas, lo que resulta en el desprendimiento de la capa más superficial de queratinocitos. *RER*, retículo endoplasmático rugoso.

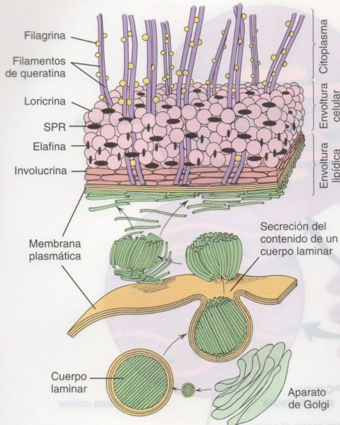


FIGURA 15.5 • Diagrama esquemático de la barrera epidérmica contra el agua. Una mezcla heterogénea de glucoesfingolípidos, fosfolípidos y ceramidas forma las laminillas de los cuerpos laminares. Los cuerpos laminares, producidos en el aparato de Golgi, se secretan por exocitosis hacia los espacios intercelulares que hay entre las células del estrato granuloso y del estrato córneo, donde forman la envoltura lipídica. La disposición laminar de las moléculas de lípidos se ilustra en el espacio intercelular justo debajo de la membrana plasmática engrosada que forma la envoltura celular del queratinocito queratinizado. La parte más interna de la envoltura celular consiste principalmente en moléculas de loricrina (*esferas rosadas*) que están interconectadas a través de elafina y proteínas pequeñas con prolina abundante (*SPR*). La capa contigua a la superficie citosólica de la membrana plasmática está compuesta por dos proteínas muy apretadas entre sí, la involucrina y la cistatina α. En la envoltura celular están fijados filamentos de queratina (tonofilamentos) unidos por filagrina.

estrato granuloso y el estrato córneo. La formación de la **barrera epidérmica contra el agua** es producto de la organización que tienen estas láminas lipídicas intercelulares (Fig. 15.6). Además de su papel principal en la homeostasis de la barrera, los cuerpos laminares participan en la formación de la envoltura cornificada, en la descamación de las células cornificadas y en las defensas antimicrobianas de la piel.

Así, la **barrera epidérmica contra el agua** se compone de dos elementos estructurales:

- La **envoltura celular (CE)**, una capa de proteínas insolubles de 15 nm de espesor depositada sobre la superficie interna de la membrana plasmática que contribuye a las propiedades mecánicas de resistencia de la barrera. El espesor de la CE aumenta en los epitelios sometidos a gran tensión mecánica (p. ej., labio, palma de la mano, planta del pie). La CE se forma por el establecimiento de enlaces cruzados entre **proteínas pequeñas con prolina abundante (SPR**, del inglés: *small proline-rich proteins*) y proteínas estructurales mayores. Las proteínas estructurales comprenden: **cistatina**, **proteínas desmosómicas (desmoplaquina)**, **elafina**, **envoplaquina**, **filagrina**, **involucrina**, cinco cadenas diferentes de **queratina** y **loricrina**. La loricrina es la principal proteína estructural y forma casi el 80% del total de la masa proteica de la CE. Esta proteína insoluble de 26 kDa tiene un contenido de glicina más alto que cualquier otra proteína conocida en todo el organismo.
- La **envoltura lipídica**, una capa de 5 nm de espesor de lípidos adheridos a la superficie celular por enlaces de tipo éster. Los principales componentes lipídicos de la envoltura lipídica son **ceramidas**, que pertenecen a la clase de los esfingolípidos, **colesterol** y **ácidos grasos libres**. Sin embargo, el componente más importante es la capa monomolecular de **acilglucosilceramida**, que provee una cubierta "como de Teflón" a la superficie celular. Las ceramidas también desempeñan un papel importante en la transmisión de señales y en parte inducen la diferenciación de las células, desencadenan la apoptosis y reducen la proliferación celular. A medida que las células continúan desplazándose hacia la superficie libre, la barrera es mantenida constantemente por queratinocitos que entran en el proceso de diferenciación terminal. Las láminas pueden permanecer como discos reconocibles en el espacio intercelular o pueden fusionarse en capas o placas amplias.

Varios experimentos han demostrado que la epidermis de los animales con **deficiencia de ácidos grasos esenciales (EFAD)** inducida es más permeable al agua que lo normal. Los gránulos de revestimiento de la membrana también poseen menos láminas que lo normal. La destrucción de la barrera epidérmica en regiones extensas, como ocurre en las quemaduras graves, puede conducir a una pérdida líquida (deshidratación) que pone en peligro la vida.

Melanocitos

Los melanocitos, que derivan de células de la cresta neural, están dispersos entre las células del estrato basal.

Durante la vida embrionaria, las **células precursoras de los melanocitos** migran desde las crestas neurales y se introducen en la epidermis en desarrollo. Así se establece una asociación funcional específica, la **unidad melanoepidérmica**, en la cual un melanocito mantiene una relación con una cantidad dada de queratinocitos. Esta relación varía en las diferentes regiones de la superficie corporal. En los adultos un fondo común de células madre melanocíticas indiferenciadas reside en la región del folículo piloso denominada **prominencia folicular**. La diferenciación de la célula madre melanocítica es regulada por la expresión del **gen de Pax3**, una proteína que pertenece a la familia de factores de transcripción de caja apareada (PAX, *paired box*). El Pax3 activa la expresión de MITF (factor de transcripción de microftalmia), el cual es decisivo para el desarrollo y la diferenciación de los melanocitos (melanogénesis).

El **melanocito** epidérmico es una célula dendrítica que está dispersa entre las células del estrato basal (Fig. 15.7). Se denominan **células dendríticas** porque el cuerpo celular redondeado que se sitúa en el estrato basal emite prolongaciones largas entre los queratinocitos del estrato espinoso. Ni las prolongaciones ni el cuerpo celular establecen uniones desmosómicas con los queratinocitos

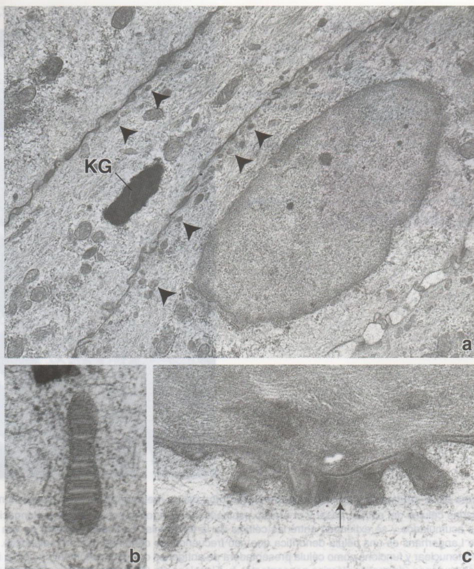


FIGURA 15.6 • **Microfotografías electrónicas de queratinocitos. a.** Una gran parte del citoplasma de los queratinocitos está ocupada por tonofilamentos y en un queratinocito se ve un gránulo de queratohialina (*KG*). Cerca de la membrana plasmática que está orientada hacia la superficie libre de la epidermis (arriba, a la izquierda) dos queratinocitos contienen cuerpos laminares (*puntas de flecha*). 8.500 ×. **b.** Cuerpo laminar visto con más aumento. 135.000 ×. **c.** Parte de una célula queratinizada y el queratinocito subyacente. Entre estas células se halla el contenido de los cuerpos laminares que se expulsó hacia el espacio intercelular (*flecha*) para formar la envoltura lipídica. 90.000 × (gentileza del Dr. Albert I. Farbman).

vecinos. No obstante, los melanocitos que están cerca de la lámina basal poseen estructuras semejantes a hemidesmosomas. La relación de melanocitos a queratinocitos o sus precursores en el estrato basal oscila entre 1:4 y 1:10 en diferentes partes de la superficie corporal y es constante en todas las razas. En los cortes de rutina teñidos con hematoxilina y eosina (H-E) los melanocitos se ven en el estrato basal como células con núcleos alargados que están rodeados por un citoplasma claro. Sin embargo, con el MET se identifican con facilidad por los gránulos de melanina maduros y en desarrollo que hay en su citoplasma (véase la Fig. 15.7). Los melanocitos conservan la capacidad de replicarse durante toda su vida, aunque a un ritmo mucho más lento que los queratinocitos, con lo que se mantiene la unidad melanoepidérmica.

Los melanocitos producen la melanina y la distribuyen a los queratinocitos.

Los **melanocitos** epidérmicos producen y secretan el pigmento llamado **melanina**. La función más importante de la melanina es proteger el organismo contra los efectos deletéreos de la irradiación ultravioleta no ionizante. La melanina se produce por la oxidación de **tirosina** a **3,4-dihidroxifenilalanina (DOPA)** a través de la acción de la enzima **tirosinasa** y la ulterior conversión de la DOPA en **melanina**. Estas reacciones ocurren inicialmente en estructuras limitadas por membrana, denominadas **premelanosomas**, que derivan del aparato de Golgi (Fig. 15.8). Los premelanosomas y los **melanosomas iniciales** o **tempranos**, que tienen poca melanina, muestran una estructura interna muy ordenada cuando se examinan con el MET, lo cual es un reflejo de su contenido de moléculas de tirosinasa. A medida que se produce más melanina por oxidación de tirosina, la estructura interna del premelanosoma va ocultándose hasta que se forma el gránulo melánico maduro, o sea el **melanosoma**, que aparece electrodenso en la microscopia elec-

FIGURA 15.7 • Diagrama de la epidermis y microfotografía electrónica de un melanocito. a. Este diagrama muestra la interacción de un melanocito con varias células del estrato basal y el estrato espinoso. El melanocito posee largas prolongaciones dendríticas que contienen melanosomas acumulados y se extienden entre las células de la epidermis, las cuales también se ven en la microfotografía electrónica. La célula de Langerhans es una célula dendrítica que con frecuencia se confunde con un melanocito. En realidad es parte del sistema fagocítico mononuclear y funciona como célula presentadora de antígenos del sistema inmunitario en la iniciación de las reacciones de hipersensibilidad cutánea (dermatitis alérgica por contacto). **b.** El melanocito (*M*) posee varias prolongaciones (*P*) que se extienden entre los queratinocitos (*K*) vecinos. Los pequeños corpúsculos electrodensos son melanosomas. 8.500 × (gentileza del Dr. Bryce L. Munger).

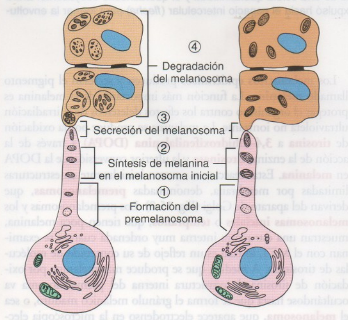


FIGURA 15.8 • Formación de la melanina y secreción de los gránulos de pigmento hacia los queratinocitos. Los melanocitos producen estructuras limitadas por membrana que se originan en el aparato de Golgi en la forma de premelanosomas. Conforme avanza la maduración, dentro de los melanosomas iniciales se produce la melanina a partir del aminoácido tirosina por una serie de reacciones enzimáticas. Los melanosomas maduros y su contenido de melanina se transfieren a los queratinocitos vecinos por un proceso de donación de pigmento que comprende la fagocitosis de los extremos de las prolongaciones del melanocito. En la piel oscura (*a la derecha*) la melanina se degrada con lentitud y los melanosomas permanecen bien definidos; en la piel clara (*a la izquierda*) la melanina se degrada más rápidamente a través del proceso de macroautofagia (basado en Weiss L, Greep RO. Histology. New York: McGraw-Hill; 1977).

• RECUADRO 15.2 Consideraciones funcionales: color de la piel

El **color de la piel de una persona** se debe a varios factores que comprenden determinantes genéticos principales, varios genes modificadores, influencias ambientales como la exposición a radiaciones ultravioleta y efectos de género. El más importante es el **contenido de melanina**. Aunque la cantidad de los melanocitos en esencia es la misma en todas las razas, el destino de la melanina que es producida por estas células es diferente. Por ejemplo, a causa de la actividad lisosómica de los queratinocitos, la melanina se degrada con una rapidez mayor en las personas de piel clara que en las que tienen piel oscura. En las primeras, los melanosomas están más concentrados en los queratinocitos más cercanos al estrato basal y son relativamente escasos en la región media del estrato granuloso. En cambio, la piel oscura puede contener melanosomas en toda la epidermis, incluso en el estrato córneo.

Además, el pigmento melánico comprende dos formas distintas. Una forma, la **eumelanina**, consiste en un pigmento pardo negruzco. La otra forma, llamada **feomelanina**, es un pigmento rojo amarillento. Cada uno de estos pigmentos está determinado genéticamente. La coloración es bien visible en el pelo a causa de la concentración de los gránulos del pigmento melánico, pero también puede verse en la piel.

La exposición a la **luz ultravioleta**, en particular a los rayos del sol, produce el **bronceado**. Esta exposición aumenta la cantidad de melanocitos y acelera el ritmo de producción de melanina, por lo cual protege contra los efectos de la radiación adicional. La respuesta a la radiación ultravioleta está determinada genéticamente y es más pronunciada en las personas con una piel de color más oscuro.

El aumento de la pigmentación cutánea también puede deberse a un desequilibrio hormonal como ocurre, por ejemplo, en la enfermedad de Addison. En un trastorno conocido como **albinismo** hay falta de pigmentación. En este trastorno hereditario los melanocitos producen premelanosomas pero dado que no hay tirosinasa, la tirosina no se convierte en 3,4-dihidroxifenilalanina (DOPA) y entonces no hay DOPA que convertir en melanina. Por consiguiente, estas personas carecen de pigmentación en el pelo y la piel.

Dos genes –Bcl2 y Mitf– parece que son los responsables del **proceso de encanecimiento**. La expresión de **Bcl2** en las células madre melanocíticas es indispensable para mantener su población dentro del nicho de la prominencia folicular. La deficiencia en la expresión de Bcl2 causa la apoptosis de las células madre melanocíticas y la consiguiente reducción en la cantidad de los melanocitos. La cantidad de los melanocitos disminuye con la edad, cuya consecuencia es una disponibilidad menor de pigmento para ser donado a los queratinocitos. Por consiguiente, en la vejez la piel se torna más clara y la incidencia del cáncer cutáneo aumenta. La disminución de la cantidad de melanocitos causada por un automantenimiento defectuoso de las células madre melanocíticas también está vinculada con la aparición de canas (cabellos blancos), el signo de envejecimiento más obvio en los seres humanos. Las personas con una mutación en el gen Bcl2 pueden encanecer prematuramente.

Otros factores normales que afectan la coloración de la piel comprenden la presencia de oxihemoglobina en el lecho vascular dérmico (que le imparte un tono rojizo), la presencia de carotenos (pigmentos anaranjados exógenos que están en ciertos alimentos y se concentran en los tejidos con abundancia de lípidos) y la presencia de ciertos pigmentos endógenos. Entre estos últimos se encuentran los productos de la degradación de la hemoglobina, como la hemosiderina que contiene hierro y la bilirrubina que no lo contiene, todos los cuales le imparten algún color a la piel. La hemosiderina es un pigmento pardo dorado, mientras que la bilirrubina tiene un color pardo amarillento. La bilirrubina normalmente es extraída de la sangre por el hígado y eliminada a través de la bilis. El color amarillento de la piel (y las mucosas) causado por la acumulación anormal de bilirrubina es un reflejo de disfunción hepática y recibe el nombre de **ictericia**.

trónica. Los premelanosomas se concentran cerca del aparato de Golgi; los melanosomas casi maduros lo hacen en las bases de las prolongaciones celulares y los melanosomas maduros, por lo general, se ven en toda la extensión de las prolongaciones y en especial en sus extremos (véase la Fig. 15.8). Los melanosomas en desarrollo y su contenido de melanina se transfieren a los queratinocitos vecinos por **donación pigmentaria**. Este proceso, que comprende la fagocitosis del extremo de la prolongación melanocítica por el queratinocito, es un tipo de **secreción citocrina** porque también se fagocita una pequeña cantidad de citoplasma alrededor del melanosoma.

Si se tiene en cuenta la complejidad de la biogénesis de la melanina, el transporte de las proteínas, el movimiento de los orgánulos y las interacciones célula-célula en la unidad melanoepidérmica, resulta explicable que incluso cambios mínimos en el medio celular puedan afectar la estructura de los melanosomas y el proceso de donación pigmentaria. Numerosos factores intrínsecos y extrínsecos también son responsables de la pigmentación cutánea, como la edad, las diferencias de etnia y de género, las variaciones de las concentraciones de las hormonas y las afinidades por sus receptores, los defectos genéticos, la radiación ultravioleta, los cambios climáticos y estacionales y la exposición a sustancias químicas, toxinas y contaminantes.

Células de Langerhans

Las células de Langerhans son las células presentadoras de antígenos de la epidermis.

Las **células de Langerhans** son células presentadoras de antígenos de aspecto dendrítico que están en la epidermis. Se originan en la médula ósea a partir de **células progenitoras linfoides comunes (CLP)**, migran a través del torrente sanguíneo y, por último, se introducen en la epidermis, en donde se diferencian en células inmunocompetentes. Las células de Langerhans captan y presentan antígenos que entran a través de la piel y, por consiguiente, constituyen parte del sistema fagocítico mononuclear (MPS; p. 185). Una vez el antígeno es fagocitado y procesado por la célula de Langerhans y exhibido en su superficie, la célula migra de la epidermis a un ganglio linfático regional en donde interacciona con linfocitos T.

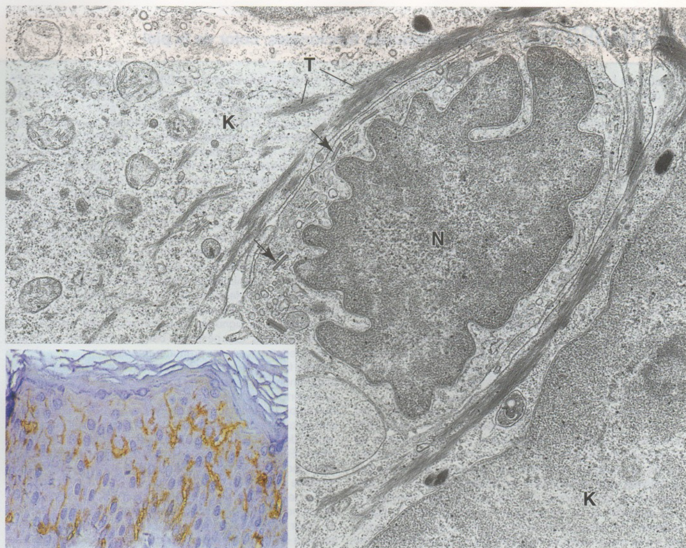


FIGURA 15.9 • **Microfotografía electrónica de una célula de Langerhans.** El núcleo (*N*) de una célula de Langerhans exhibe característicamente muchas indentaciones y el citoplasma contiene corpúsculos bastoniformes distintivos (*flechas*). Obsérvese la presencia de tonofilamentos (*T*) en los queratinocitos (*K*) contiguos pero la ausencia de estos filamentos en la célula de Langerhans. 19.000 ×. **Imagen en color.** Microfotografía óptica de la epidermis que muestra la distribución y la índole dendrítica de las células de Langerhans que se tiñeron inmunohistoquímicamente con anticuerpos contra el antígeno de superficie CD1a. 300 × (Urmacher CD. En: Sternberg SS. Histology for Pathologists. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. Reproducido con autorización).

Las células de Langerhans no pueden distinguirse a ciencia cierta en los cortes de parafina comunes teñidos con H-E. Al igual que los melanocitos, las células de Langerhans no establecen uniones desmosómicas con los queratinocitos vecinos. El núcleo se tiñe intensamente con la hematoxilina y el citoplasma aparece claro. Con técnicas especiales, como las impregnaciones con cloruro de oro o las inmunotinciones con anticuerpos contra **moléculas CD1a**, las células de Langerhans son bien visibles en el estrato espinoso. Poseen prolongaciones dendríticas que se parecen a las del melanocito. Con el MET pueden verse varias características distintivas de la célula de Langerhans (Fig. 15.9). Su núcleo típicamente tiene indentaciones o escotaduras en muchos sitios, de manera que su contorno es irregular. Además, en el citoplasma están los **gránulos de Birbeck**, con su forma característica de raqueta de tenis. Son vesículas de tamaño relativamente pequeño que están aplanadas y se ven como bastoncitos con una expansión bulbosa en un extremo.

Al igual que los macrófagos, las células de Langerhans expresan las moléculas MHC I y MHC II, así como receptores de F_c para la inmunoglobulina G (IgG). Estas células también expresan receptores para el componente C3b del complemento y cantidades fluctuantes de moléculas CD1a. **En su papel de célula presentadora de antígenos, la célula de Langerhans participa en las reacciones de hipersensibilidad retardada (p. ej., dermatitis alérgica de contacto y otras respuestas inmunitarias cutáneas mediadas por células) a través de la captación de antígenos en la piel y su transporte hacia los ganglios linfáticos. Las muestras de piel para biopsia de personas con sida o con el complejo relacionado con el sida permiten comprobar que el citoplasma de las células de Langerhans contiene HIV. Estas células parecen que son más resistentes que los linfocitos T a los efectos letales del HIV y, en consecuencia, podrían actuar como un reservorio para el virus.**

Además, una transformación maligna de las células de Langerhans causa la histiocitosis X (histiocitosis de células de Langerhans), un grupo de enfermedades inmunológicas caracte-



FIGURA 15.10 • **Microfotografía electrónica de una célula de Merkel.** La célula contiene gránulos de neurosecreción pequeños en el citoplasma y entra en contacto con una terminación nerviosa periférica (*NT*). La dermis (*D*) es visible en el ángulo inferior izquierdo de la imagen. 14.450 × (gentileza del Dr. Bryce L. Munger).

rizadas por un aumento y una diseminación anormales de las células de Langerhans. La acumulación de estas células anormales forma tumores que pueden afectar diversas partes del cuerpo, a saber los huesos (entre ellos los del cráneo), los pulmones, otros órganos y otras regiones.

Células de Merkel

Las células de Merkel son células epidérmicas que intervienen en la percepción sensorial cutánea.

Las **células de Merkel** son células dendríticas que están en el estrato basal. El origen de las células de Merkel es desconocido; poseen marcadores antigénicos de tipo tanto epidérmico como nervioso. Son muy abundantes en la piel en la que la percepción sensorial es aguda, como en los pulpejos de los dedos. Las células de Merkel están unidas a los queratinocitos contiguos a través de desmosomas y contienen filamentos intermedios (de queratina) en su citoplasma. El núcleo es lobulado y el citoplasma es un poco más denso que el de los melanocitos y las células de Langerhans. Pueden tener algunos melanosomas en su citoplasma pero se caracterizan mejor por su contenido de **gránulos de neurosecreción de centro denso de 80 nm** que se parecen a los hallados en la médula suprarrenal y en el cuerpo carotídeo (Fig. 15.10). Las células de Merkel están íntimamente asociadas con los bulbos terminales expandidos de fibras nerviosas mielínicas aferentes. La terminación nerviosa pierde su cubierta de células de Schwann y a continuación perfora la lámina basal para expandirse en una estructura con forma de placa o disco que se ubica en contacto estrecho con la base de la célula de Merkel. La combinación de fibra nerviosa y célula epidérmica, llamada **corpúsculo** o **disco de Merkel**, forma un **mecanorreceptor** sensorial.

El carcinoma de células de Merkel (MCC) es un tipo de cáncer cutáneo infrecuente pero muy agresivo que se desarrolla cuando las células de Merkel sufren una proliferación descontrolada. Es muy común que comience en regiones de piel expuesta a la luz solar, como la cabeza, el cuello y los miembros superiores e inferiores. El MCC tiene la tendencia a crecer con rapidez y a producir metástasis por vía linfática en una etapa temprana.

■ ESTRUCTURAS DE LA PIEL

Inervación

La piel está dotada de receptores sensoriales de diversos tipos que son terminaciones periféricas de nervios sensitivos (Fig. 15.11). También está bien inervada con terminaciones nerviosas motoras para los vasos sanguíneos, los músculos erectores del pelo y las glándulas sudoríparas.

Las terminaciones libres son los receptores nerviosos más abundantes de la epidermis.

Las **terminaciones nerviosas libres** en la epidermis finalizan en el estrato granuloso. Las terminaciones son "libres" (no encapsuladas) porque carecen de una cubierta de tejido conjuntivo o de células de Schwann. Estas terminaciones nerviosas tienen modalidades sensoriales múltiples (p. ej., tacto fino, calor y frío) sin una distinción morfológica aparente. Las redes de terminaciones libres dérmicas rodean la mayor parte de los folículos pilosos y se fijan a sus vainas radiculares externas (Fig. 15.12). En esta posición son particularmente sensibles al movimiento del pelo y actúan como mecanorreceptores. Esta relación les confiere un grado de especialización sofisticado a los receptores que rodean los pelos táctiles (vibrisas), como los bigotes de los felinos o de los roedores, en quienes las vibrisas tienen una representación específica en la corteza cerebral.

Otras terminaciones nerviosas de la piel están encerradas en una cápsula de tejido conjuntivo. Entre las **terminaciones nerviosas encapsuladas** se encuentran las estructuras siguientes:

- **Corpúsculos de Pacini**, que detectan los cambios de presión y las vibraciones aplicadas a la superficie cutánea.
- **Corpúsculos de Meissner**, que se encargan de percibir las sensaciones táctiles leves.
- **Corpúsculos de Ruffini**, que son sensibles al estiramiento y la torsión de la piel.

Los corpúsculos de Pacini son presorreceptores profundos que captan presiones mecánicas y vibratorias.

Los **corpúsculos de Pacini** son estructuras ovoides grandes que están en la dermis profunda y en la hipodermis (en especial en los pulpejos de los dedos), en el tejido conjuntivo en general y en asociación con las articulaciones, el periostio y las vísceras. Estos corpúsculos suelen tener dimensiones macroscópicas y miden más de 1 mm en su diámetro mayor. Están compuestos por una termina-

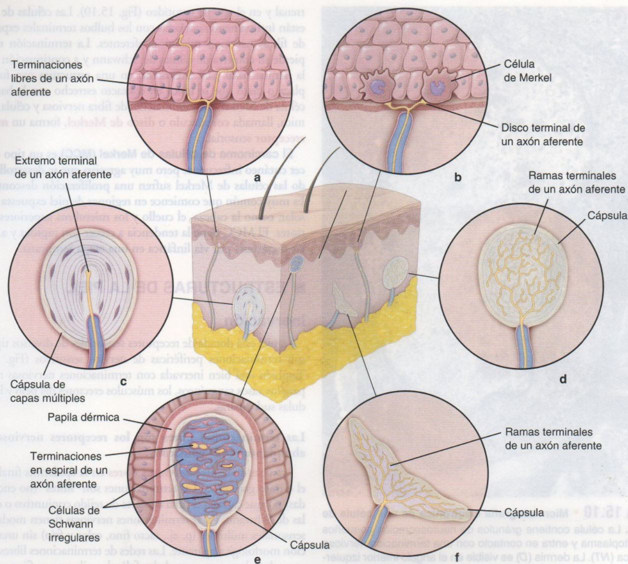


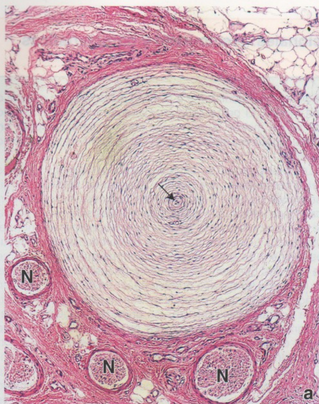
FIGURA 15.11 • **Diagrama de los receptores sensoriales de la piel.**

ción nerviosa mielínica rodeada por una estructura capsular (véanse las Figs. 15.11 y 15.12a). La fibra nerviosa perfora la cápsula en un polo con su vaina de mielina intacta. La mielina se retiene por un nódulo de Ranvier o dos y luego desaparece. La porción amielínica del axón se extiende hacia el polo opuesto al de su entrada y su longitud está cubierta por una serie de láminas muy juntas de células de Schwann aplanadas que forman el núcleo interno del corpúsculo. La porción restante de la cápsula (corteza o núcleo externo), que es la mayor parte, está formada por una serie de láminas concéntricas; cada lámina está separada de su vecina por un espacio estrecho que contiene un líquido semejante a la linfa (Lámina 46, p. 522). El aspecto de las láminas concéntricas visibles con el microscopio óptico evoca la superficie de corte de una cebolla hemiseccionada. Cada lámina está compuesta por células aplanadas que son equivalentes de las células del endoneuro que está fuera de la cápsula. Además de líquido, entre las láminas hay escasas fibrillas colágenas y algún que otro capilar.

Los corpúsculos de Pacini responden a la **presión** y a las **vibraciones** a través del desplazamiento de las láminas capsulares. Este desplazamiento causa la despolarización efectiva del axón.

Los corpúsculos de Meissner están situados en las papilas dérmicas y funcionan como receptores del tacto.

Los **corpúsculos de Meissner** (véanse las Figs. 15.11 y 15.12b) son receptores del tacto que responden en particular a los **estímulos de baja frecuencia** en la dermis papilar de la piel lampiña, por ejemplo, de los labios y de las superficies palmar y plantar, en particular las de los dedos de las manos y los pies. En general son cilindros de extremos adelgazados que miden unos 150 μm en su diámetro mayor y tienen una orientación perpendicular a la superficie cutánea. Los corpúsculos de Meissner están ubicados en las papilas dérmicas justo debajo de la lámina basal de la epidermis (Lámina 46, p. 522). En estos receptores, una terminación amielínica de fibra nerviosa mielínica o dos describen trayectos en espiral dentro del corpúsculo. El componente celular consiste en células de Schwann aplanadas que forman varias láminas irregulares entre las cuales transcurren los axones hasta el polo del corpúsculo. En los preparados teñidos con H-E de cortes sagitales esta estructura se parece a una madeja de lana trenzada floja. Son las células de Schwann las que dan esta impresión.



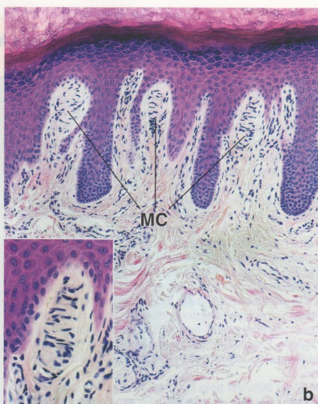


FIGURA 15.12 • **Corpúsculos de Pacini y de Meissner en cortes teñidos con H-E. a.** En esta microfotografía las laminillas celulares concéntricas del corpúsculo de Pacini son visibles a causa de las células de sostén aplanadas de tipo fibroblástico. Aunque no es obvio en el corte histológico, estas células son continuas con el endoneuro de la fibra nerviosa. Los espacios que hay entre las laminillas contienen principalmente líquido. La terminación nerviosa del corpúsculo de Pacini describe un trayecto longitudinal a través del centro de la estructura (*flecha*). Junto al corpúsculo hay varios nervios (*N*). 85 ×. **b.** Aquí se señalan tres corpúsculos de Meissner (*MC*) en sendas papilas dérmicas. Obsérvese la contigüidad directa entre el corpúsculo y la superficie profunda de la epidermis. 150 ×. **Detalle.** Corpúsculo de Meissner visto con más aumento. La fibra nerviosa termina en el polo superficial del corpúsculo. Obsérvese que las células de sostén están orientadas más o menos perpendiculares al eje longitudinal del corpúsculo. 320 ×.

Los corpúsculos de Ruffini responden al desplazamiento mecánico de las fibras colágenas contiguas.

Los **corpúsculos de Ruffini** son los mecanorreceptores encapsulados más simples. Son alargados y fusiformes y miden 1 a 2 μm de longitud (véase la Fig. 15.11f). Desde el punto de vista estructural, están formados por una delgada cápsula de tejido conjuntivo que encierra un espacio lleno de líquido. Fibras colágenas del tejido conjuntivo circundante atraviesan la cápsula. El elemento nervioso consiste en una sola fibra mielínica que perfora la cápsula, pierde su vaina de mielina y se ramifica para formar una arborización densa de terminaciones axónicas delgadas que finalizan en una pequeña dilatación bulbosa. Las terminaciones axónicas se encuentran dispersas y entrelazadas dentro de la cápsula y responden al desplazamiento de las fibras colágenas inducido por la tensión mecánica continua o sostenida, o sea que estos receptores detectan el **estiramiento** y la **torsión**. Los corpúsculos de Ruffini funcionalmente pertenecen a la familia de receptores de adaptación rápida (receptores fásicos) que generan potenciales de acción breves al principio y al final de un estímulo.

Anexos cutáneos

Los **anexos cutáneos** derivan de proliferaciones hacia la profundidad que surgen del epitelio epidérmico durante el desarrollo embrionario y comprenden las estructuras siguientes:

- **Folículos pilosos** y su producto, los **pelos**
- **Glándulas sebáceas** y su producto, el **unto sebáceo**
- **Glándulas sudoríparas ecrinas** y su producto, el **sudor**
- **Glándulas sudoríparas apocrinas** y su producto mixto que consiste en una forma de sudor con una concentración elevada de hidratos de carbono, lípidos y proteínas
- **Uñas**, que están formadas por queratina dura y sirven como protección.

Tanto los pelos como las glándulas sudoríparas cumplen funciones específicas en la regulación de la temperatura corporal. Las glándulas sebáceas secretan una sustancia oleosa que tendría funciones protectoras. Las glándulas apocrinas producen una secreción serosa que contiene feromonas que actúan como sustancias de atracción sexual en animales y quizás también en los seres humanos. El epitelio de los anexos cutáneos (en especial el de los folículos pilosos) puede servir como fuente de nuevas células madre epiteliales en la reparación de las heridas de la piel.

Folículos pilosos y pelo

Cada folículo piloso es una invaginación de la epidermis en la que se forma un pelo.

Los **folículos pilosos** y los **pelos** están distribuidos por casi toda la superficie del cuerpo; sólo faltan en los bordes y las palmas de las

• RECUADRO 15.3 Consideraciones funcionales: crecimiento y características del pelo

A diferencia de la renovación de la epidermis superficial, el crecimiento del pelo no es un proceso continuo sino cíclico. Un **período de crecimiento (anágeno)** en el cual se desarrolla un pelo nuevo es seguido por un período corto en el que el **crecimiento se detiene (catágeno)**. Al catágeno le sigue un largo **período de descanso (telógeno)** en el que el folículo se atrofia y el pelo al final se pierde. Las células madre epidérmicas que hay en la prominencia folicular son capaces de proveer células madre que dan origen a folículos maduros en la fase de anágeno. Durante el ciclo de crecimiento del pelo, los pelos maduros en anágeno sufren apoptosis periódicas e involucionan hasta la etapa de catágeno. En esta fase folículos enteros se retraen hacia la capa epidérmica. Conforme la base del folículo retraído se aproxima a la prominencia folicular el tallo del pelo deja de ser sustentado por el bulbo anágeno, de sustancias nutritivas abundantes, y al final se expulsa del folículo en telógeno, es decir en reposo. Esto hace sitio para un nuevo tallo piloso que crecerá durante la regeneración que ocurre en la etapa de anágeno.

Más del 80% del pelo que hay en el cuero cabelludo normal está en la fase de anágeno. En el catágeno la zona germinativa se reduce a un cordón epitelial unido todavía a un resto de la papila dérmica. En la fase de telógeno el folículo atrófico puede contraerse a la mitad de su longitud original o aun menos. El pelo puede permanecer adherido al folículo por varios meses durante esta etapa y se llama **pelo en clava** o **pelo en maza** a causa de la forma de su extremo proximal.

Los pelos varían en tamaño desde los largos y gruesos **pelos terminales**, que pueden alcanzar un metro de longitud o más (cabello y barba en los varones), hasta los cortos y finos **vellos**, que pueden ser visibles sólo con la ayuda de una lupa (vello de la frente y de la superficie anterior del antebrazo). Los pelos terminales son producidos por folículos largos y de gran diámetro, mientras que el vello surge de folículos que son relativamente pequeños. Los folículos de los pelos terminales pueden pasar hasta varios años en anágeno y sólo unos cuantos meses en telógeno. En la persona con alopecia (calvicie) los grandes folículos terminales gradualmente se convierten en pequeños folículos de vellos después de varios ciclos de crecimiento. La proporción entre folículos de vellos y folículos terminales aumenta conforme la alopecia progresa. El cuero cabelludo de la "alopecia plena" no carece de pelo, sino que está poblado de folículos de vellos que producen pelos cortos muy finos y permanecen en telógeno por períodos relativamente prolongados.

manos, los bordes y las plantas de los pies, el borde libre de los labios y la piel periorificial de los sistemas urinario y genital. La distribución del pelo está influida en un grado considerable por las hormonas sexuales. Por ejemplo, en el varón púber comienzan a desarrollarse el bigote y la barba, que son pelos faciales gruesos y pigmentados. En la pubertad también empiezan su desarrollo los pelos pubianos y axilares tanto en el varón como en la mujer. En el varón la línea de implantación pilosa en el cuero cabelludo tiene la tendencia a retroceder conforme pasan los años y en ambos sexos el cabello se adelgaza con la edad a causa de la secreción menor de estrógenos y de hormonas similares a estrógenos.

El **folículo piloso** tiene a su cargo la producción y el crecimiento de un pelo. La coloración del pelo está dada por el contenido y el tipo de melanina que posee. El aspecto histológico del folículo varía según esté en fase de crecimiento o en fase de reposo. La estructura más compleja es la del folículo en crecimiento, que es la que se describe aquí.

El folículo piloso se divide en tres segmentos:

- **Infundíbulo**, que se extiende desde el orificio superficial del folículo hasta la altura en la que desemboca en él su glándula sebácea anexa. El infundíbulo es parte del **conducto pilosebáceo** que sirve como vía para la salida del **unto sebáceo**.
- **Istmo**, que se extiende desde el infundíbulo hasta la altura de la inserción del músculo erector del pelo.
- **Segmento inferior**, que en el folículo en crecimiento (Fig. 15.13) es de un diámetro casi uniforme excepto en la base, donde se expande para formar el **bulbo**. La base del bulbo es invaginada por un ovillejo de tejido conjuntivo laxo vascularizado que, como no es ninguna sorpresa, recibe el nombre de **papila dérmica** (Lámina 47, p. 524).

Las otras células que forman el bulbo, incluidas las que rodean la papila de tejido conjuntivo, reciben la denominación colectiva de **matriz**. La matriz está compuesta simplemente por **células matriciales**. Las células matriciales contiguas a la papila dérmica constituyen el estrato germinativo del folículo. La división y la proliferación de estas células explican el crecimiento del pelo. En el estrato germinativo también hay melanocitos dispersos que proveen melanosomas a las células del pelo en desarrollo, de una manera análoga a la que ocurre en el estrato basal de la epidermis. Las células matriciales en división del estrato germinativo se diferencian en las células productoras de queratina del pelo y en la **vaina radicular interna**. La vaina radicular interna es una cubierta celular multiestratificada que rodea la parte profunda del pelo. Las tres capas de la vaina radicular interna son las siguientes:

- **Cutícula**, que consiste en células planas o escamosas cuya superficie libre externa está en contacto con el tallo del pelo.
- **Capa de Huxley**, que consiste en una capa simple o doble de células aplanadas que forman la **placa intermedia de la vaina radicular interna**.
- **Capa de Henle**, que consiste en una única capa externa de células cúbicas. Estas células están en contacto directo con la parte más externa del folículo piloso, que es una invaginación de la epidermis y recibe el nombre de **vaina radicular externa**.

Un nicho de células madre epidérmicas que se encuentra en la prominencia folicular de la vaina radicular externa provee células madre para el crecimiento del pelo.

El seguimiento de la vaina radicular externa del folículo piloso hacia la superficie epidérmica permite identificar el sitio de inserción del músculo erector del pelo y el origen del conducto de la glándula sebácea desde la pared del conducto folicular (véase la Fig.

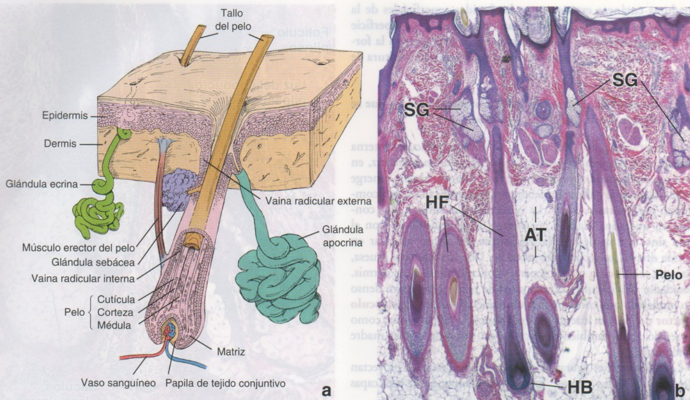


FIGURA 15.13 • Folículo piloso y otros anexos cutáneos. a. Diagrama que ilustra un folículo piloso. Obsérvense las capas celulares que forman el tallo del pelo y las vainas radiculares interna y externa circundantes. La glándula sebácea consiste en un adenómero sacular y un brevísimo conducto que desemboca en el infundíbulo del folículo piloso. El músculo erector del pelo acompaña la glándula sebácea; su contracción contribuye a la expulsión del producto de secreción glandular hacia el infundíbulo. La glándula apocrina también desemboca en el infundíbulo del folículo piloso. Obsérvese que las glándulas sudoríparas ecrinas son estructuras independientes y no están asociadas en forma directa con el folículo. **b.** Microfotografía de un corte de piel fina del cuero cabelludo teñido con H-E. El extremo de crecimiento del folículo piloso consiste en un bulbo expandido (*HB*) de células epiteliales que está invaginado por una papila de tejido conjuntivo. Las células epiteliales forman la matriz no especializada que rodea la papila; conforme las células abandonan la matriz forman estratos celulares que se diferencian en el tallo del pelo y en las vainas radiculares interna y externa del folículo piloso (*HF*). Obsérvese que hay varios cortes oblicuos y longitudinales de los folículos pilosos incluidos en el tejido adiposo (*AT*) de la hipodermis. Algunos exhiben en su interior el corte del tallo del pelo que contienen. En asociación con la parte del folículo piloso más cercana a la superficie epidérmica se ven glándulas sebáceas (*SG*). 60 ×.

15.13). En esta región general se encuentra una aglomeración de células epiteliales relativamente indiferenciadas que recibe el nombre de **prominencia folicular**. Estudios recientes han identificado la prominencia folicular como un **nicho de células madre epidérmicas** (**ES** = *epidermal stem*). Las células ES pueden permanecer en esta región por tiempo indefinido y sufrir autorrenovación o diferenciación en linajes celulares específicos. En condiciones normales las células ES están encargadas de proveer células madre para el crecimiento de los folículos pilosos (la vaina radicular interna, la corteza y la médula), así como de las glándulas sebáceas. Las células ES que se encuentran normalmente en la prominencia folicular no contribuyen a la población de las células madre basales de la epidermis. **Sin embargo, cuando la epidermis se lesiona o se pierde (como ocurre en las que-**

• RECUADRO 15.2 Consideraciones funcionales: la función del unto sebáceo

La función del **unto sebáceo** no está bien definida. Diversos investigadores le han atribuido funciones bacteriostáticas, emolientes, de barrera y de portación de feromonas. El sebo parece desempeñar un papel decisivo en la aparición del acné. La cantidad de unto sebáceo secretado aumenta en forma significativa en la pubertad tanto en los varones como en las mujeres. Los triacilgliceroles contenidos en el sebo son degradados a ácidos grasos por bacterias en la superficie de la piel y estos ácidos grasos liberados podrían actuar como irritantes en la formación de las **lesiones del acné**. Desde el punto de vista histopatológico, el acné se caracteriza por la retención del sebo en el istmo del folículo piloso junto con una infiltración linfocítica variable. En los casos graves pueden formarse abscesos dérmicos en asociación con los folículos pilosos inflamados.

maduras cutáneas extensas y en las heridas superficiales de la piel), las células ES se reprograman, migran hacia la superficie de la herida desde sus nichos foliculares y participan en la formación inicial de una nueva superficie epidérmica a la altura de la lesión.

Los pelos están compuestos por células queratinizadas que se desarrollan a partir de folículos pilosos.

La **queratinización** del pelo y de la vaina radicular interna ocurre poco después de que las células abandonan la matriz, en una región llamada **zona queratógena**. Cuando el pelo emerge del folículo ya se halla completamente queratinizado y está compuesto por **queratina dura**. La vaina radicular interna, que consiste en queratina blanda, no emerge del folículo junto con el pelo sino que se desintegra a la altura del istmo folicular en donde drenan las secreciones sebáceas. Una lámina basal gruesa, llamada **membrana vítrea**, separa el folículo piloso de la dermis. Alrededor del folículo hay una vaina de tejido conjuntivo denso no modelado que contiene la prominencia folicular. El **músculo erector del pelo** se inserta en la prominencia folicular que, como se señaló antes, también sirve como un nicho de células madre epidérmicas.

Los pelos son estructuras filamentosas alargadas que se proyectan desde los folículos pilosos. También se componen de tres capas (véase la Fig. 15.13):

- **Médula**, que forma la parte central del tallo del pelo y contiene células vacuoladas grandes. Sólo los pelos gruesos tienen médula.
- **Corteza**, que es periférica con respecto a la médula y contiene células cúbicas. Estas células sufren diferenciación para convertirse en células llenas de queratina.
- **Cutícula del pelo**, que contiene células escamosas que forman la capa más externa del pelo.

Además, el tallo del pelo contiene pigmento melánico producido por los melanocitos que están en el estrato germinativo del bulbo piloso.



FIGURA 15.14 • **Microfotografía de una glándula sebácea. a.** Esta microfotografía muestra los sáculos glandulares y los conductos pilosebáceos de dos glándulas sebáceas. El conducto de la glándula de la izquierda está a punto de desembocar en el folículo piloso que se ve en la parte superior de la microfotografía. El conducto de la glándula sebácea de la derecha se ha seccionado de una manera que permite ver sobre toda su pared. 60 ×. **b.** Aquí se muestra con más aumento el sáculo glandular incluido en el *recuadro inferior* de la foto **a**. Nótese el aspecto pálido de las células glandulares debido a la falta de tinción del sebo que contenían. Estas células producen sebo en forma activa. Las células basales ubicadas en la periferia del sáculo proliferan para generar nuevas células productoras de sebo. 120 ×. **c.** Aquí se muestra con más aumento el sáculo glandular incluido en el *recuadro superior* de la foto **a**. Las células repletas de sebo ahora se encuentran dentro del conducto. Obsérvense sus núcleos picnóticos que indican la muerte celular. 120 ×.

Glándulas sebáceas

Las glándulas sebáceas secretan el sebo que cubre la superficie del pelo y la piel.

Las **glándulas sebáceas** se originan como brotes de la vaina radicular externa del folículo piloso y suele haber varias glándulas por folículo (véase la Fig. 15.14 y la Lámina 45, p. 520). La sustancia oleosa sintetizada por la glándula, que se denomina **sebo**, es el producto de una secreción holocrina. La célula entera produce y se llena de lípidos mientras que al mismo tiempo sufre una muerte celular programada (apoptosis) conforme el producto graso se acumula y reemplaza el citoplasma. Por último, tanto el producto de secreción como el detrito celular se eliminan desde la glándula hacia el infundíbulo del folículo piloso que junto con el conducto corto de la glándula sebácea forma el **conducto pilosebáceo**. Por actividad mitótica de las células basales en la periferia de la glándula se producen células nuevas. Las células se mantienen unidas entre sí por desmosomas. La lámina basal sobre la que se apoyan las células glandulares periféricas es continua con la de la epidermis y la del folículo piloso. El proceso de producción del sebo desde el momento de las mitosis de las células basales hasta la secreción del producto elaborado tarda alrededor de 8 días.

Las células basales de la glándula sebácea contienen retículo endoplasmático liso (REL), RER, ribosomas libres, mitocondrias, glucógeno y un aparato de Golgi bien desarrollado. A medida que

• RECUADRO 15.5 Correlación clínica: sudoración y enfermedad

Aunque muchos factores nerviosos y emocionales pueden alterar la **composición del sudor**, una composición alterada del sudor también puede ser un signo de enfermedad. Por ejemplo, el aumento de la concentración de sodio y cloro en el sudor puede servir como un indicador de **fibrosis quística**. Las personas con fibrosis quística tienen en su sudor una cantidad de sodio y cloro dos a cinco veces mayor que la normal.

En la **insuficiencia renal crónica** pronunciada, cuando los riñones son incapaces de eliminar del organismo los desechos nitrogenados, la concentración de urea en el sudor aumenta. En este trastorno, después de que se evapora el agua, pueden verse cristales de urea sobre la piel, en especial sobre el labio superior. El depósito de estos cristales sobre la superficie cutánea se conoce como **escarcha ureica**.

las células se alejan del estrato basal y comienzan a sintetizar el producto de secreción lipídico aumenta la cantidad de REL, lo cual es un reflejo del papel que desempeña el REL en la síntesis y la secreción de los lípidos. Las células se llenan gradualmente de múltiples gotitas de lípidos separadas por delgados tabiques de citoplasma.

Glándulas sudoríparas

Las **glándulas sudoríparas** se clasifican según su estructura y la índole de su secreción. Así se identifican dos tipos de glándulas sudoríparas:

- **Glándulas sudoríparas ecrinas**, que están distribuidas en toda la superficie del cuerpo con excepción del borde libre de los labios y ciertas partes de los genitales externos.
- **Glándulas sudoríparas apocrinas**, que están limitadas a la axila, la aréola y el pezón de la glándula mamaria, la región perianal y los genitales externos. Las **glándulas ceruminosas** del conducto auditivo externo y las **glándulas de Moll (glándulas apocrinas de las pestañas)** también son glándulas de tipo apocrino.

Glándulas sudoríparas ecrinas

Las glándulas sudoríparas ecrinas son glándulas tubulares simples enrolladas (glomerulares) que regulan la temperatura corporal.

Las **glándulas sudoríparas ecrinas** son estructuras independientes, no asociadas con el folículo piloso, que se originan como brotes en profundidad de la epidermis fetal. Cada glándula ecrina se organiza como una estructura tubular simple, enrollada y de fondo ciego. Se compone de dos segmentos: un **segmento secretor** (el adenómero glomerular) ubicado en la dermis profunda o en la porción superficial de la hipodermis y un **segmento canalicular** (el conducto excretor) menos tortuoso que se continúa directamente con el anterior y desemboca en la superficie epidérmica (Fig. 15.15 y Lámina 44, p. 520).

Las glándulas sudoríparas ecrinas desempeñan un papel importantísimo en la **regulación de la temperatura** a través del enfriamiento causado por la evaporación del agua del sudor sobre la superficie del cuerpo. La porción secretora de la glándula (adenómero) produce una secreción de composición semejante a la de un ultrafiltrado de la sangre. La reabsorción de un poco de sodio y agua en el conducto excretor resulta en la emisión de un sudor hipotónico hacia la superficie de la piel. Esta solución acuosa hipotónica tiene pocas proteínas y cantidades variables de cloruro de sodio, urea, ácido úrico y amonio. Por consiguiente, la glándula sudorípara ecrina actúa, en parte, como órgano excretor.

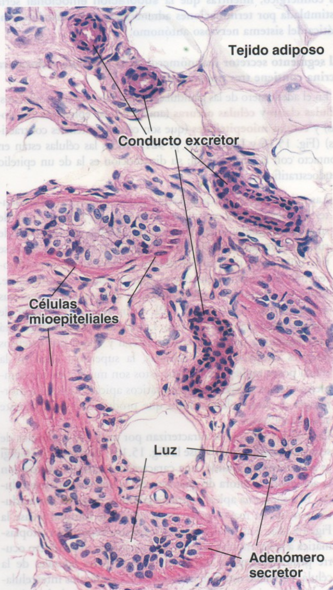


FIGURA 15.15 • Microfotografía de una glándula sudorípara ecrina. En esta microfotografía de un preparado de piel humana teñido con H-E pueden verse cortes del adenómero (porción secretora) y del conducto excretor de una glándula sudorípara ecrina. El adenómero aparece como una capa doble de células epiteliales cúbicas y una capa de células mioepiteliales periféricas, incluidas dentro de la lámina basal. El conducto excretor de la glándula tiene un diámetro externo y una luz menores que los del adenómero. Está compuesto por una capa doble de células cúbicas pequeñas sin células mioepiteliales. 320 ×.

La sudoración excesiva puede conducir a la pérdida de otros electrolitos (como potasio y magnesio) y a una deshidratación importante. En condiciones normales el organismo pierde unos 600 mL de agua por día a través de la evaporación pulmonar y cutánea. En condiciones de alta temperatura ambiente la pérdida de agua puede aumentar de una manera regulada por el aumento de la sudoración. **Esta sudoración termorreguladora se inicia en la región frontal de la cabeza y en el cuero cabelludo, se extiende luego a la cara y al resto del cuerpo y por último aparece en las palmas de las manos y las plantas de los pies. En cambio, las palmas, las plantas y las axilas son las regiones cutáneas que primero se cubren de sudor en situaciones de tensión emocional. El control de la sudoración termorreguladora es colinérgico, mientras que la sudoración emocional sería estimulada por terminaciones adrenérgicas de la división simpática del sistema nervioso autónomo.**

El segmento secretor (adenómero) de la glándula sudorípara ecrina contiene tres tipos celulares.

En el adenómero de las glándulas ecrinas hay tres tipos celulares: **células claras** y **células oscuras** (ambas células epiteliales secretoras) y **células mioepiteliales** (que son células epiteliales contráctiles) (Fig. 15.16 y Lámina 45, p. 521). Todas las células están en contacto con la lámina basal; su distribución es la de un epitelio seudoestratificado.

- Las **células claras** se caracterizan por su glucógeno abundante. El glucógeno es conspicuo en la Figura 15.16a a causa de su gran cantidad y su electrodensidad notable. En los cortes de rutina coloreados con H-E el citoplasma de las células claras se tiñe muy poco, pero con la técnica de PAS (ácido peryódico-reactivo de Schiff) el glucógeno aparece teñido intensamente. Entre los orgánulos membranosos se encuentran numerosas mitocondrias, cisternas del REL y un aparato de Golgi de tamaño relativamente pequeño. La membrana plasmática está muy ampliada en las superficies lateral y apical por extensos pliegues citoplasmáticos. Además, la superficie basal de la célula posee repliegues, aunque éstos son mucho menos complejos que los pliegues citoplasmáticos apicolaterales. La morfología de estas células indica que producen el componente acuoso del sudor.
- Las **células oscuras** se caracterizan por un RER y gránulos de secreción abundantes (véase la Fig. 15.16). El aparato de Golgi es relativamente grande, una característica que concuerda con la actividad secretora de glucoproteínas que tienen estas células. El citoplasma apical contiene gránulos de secreción maduros y ocupa la mayor parte de la superficie luminal (véase la Fig. 15.16a). Las células claras tienen una exposición citoplasmática a la luz mucho menor; la secreción de su producto ocurre principalmente a través de las superficies laterales de la célula, las cuales están en contacto con canalículos intercelulares que permiten que la secreción acuosa alcance la luz. Aquí se mezcla con la secreción proteinácea de las células oscuras.
- Las **células mioepiteliales** están limitadas a la cara basal del adenómero. Se ubican entre las células secretoras con sus prolongaciones orientadas transversalmente con respecto al túbulo. El citoplasma contiene muchos filamentos contráctiles (de actina) que se tiñen intensamente con la eosina, por lo que se identifican con facilidad en los preparados de rutina teñidos con H-E. La contracción de estas células produce la expulsión rápida del sudor desde la glándula.

El segmento canalicular (conducto excretor) de las glándulas ecrinas está revestido por un epitelio biestratificado cúbico y carece de células mioepiteliales.

El **conducto excretor** de la glándula continúa desde la porción secretora con cierto enrollamiento. En los preparados histológicos entre los cortes del adenómero aparecen cortes múltiples de conducto excretor. Conforme asciende en la dermis el conducto adquiere un trayecto en espiral muy laxa hasta que alcanza la epidermis, donde continúa hasta la superficie describiendo una espiral más compacta. No obstante, cuando el conducto entra en la epidermis, las células canaliculares desaparecen y las células epidérmicas pasan a formar la pared del conducto. El conducto está compuesto por un **epitelio estratificado cúbico** que tiene una capa celular basal y una capa celular luminal. Las células del conducto son más pequeñas y aparecen más oscuras que las células del adenómero glandular. Además, el diámetro del conducto es menor que el del adenómero. En contraste con la porción secretora de la glándula ecrina, el conducto excretor carece de células mioepiteliales. Estas características son de utilidad para distinguir el conducto del adenómero en un corte histológico (véase la Fig. 15.15).

Las células basales o periféricas del conducto poseen un núcleo redondeado u ovoide que contiene un nucléolo prominente. El citoplasma está repleto de mitocondrias y ribosomas. Las células apicales o luminales son más pequeñas que las anteriores pero sus núcleos son de aspecto similar. La característica más conspicua de las células luminales es el aspecto vítreo (hialinizado) muy teñido de su citoplasma apical. Este aspecto vítreo se debe a la gran cantidad de tonofilamentos aglomerados en el citoplasma apical.

Glándulas sudoríparas apocrinas

Las glándulas apocrinas son glándulas tubulares de luz amplia que están asociadas con los folículos pilosos.

Las **glándulas sudoríparas apocrinas** tienen su origen en los mismos brotes epidérmicos de los que surgen los folículos pilosos. La conexión con el folículo se mantiene, lo cual permite que la secreción de la glándula drene en él a una altura justo por encima de la desembocadura de la glándula sebácea. Desde aquí el producto de secreción alcanza la superficie.

Al igual que las glándulas sudoríparas ecrinas, las apocrinas son glándulas tubulares enrolladas. A veces son ramificadas. La porción secretora de la glándula está ubicada en la dermis profunda o, con una frecuencia mayor, en la región más superficial de la hipodermis.

El adenómero (porción secretora) de las glándulas apocrinas tiene una luz más amplia que el de las glándulas ecrinas y está compuesto por un solo tipo celular.

El adenómero de las glándulas apocrinas difiere en varios aspectos del de las glándulas ecrinas. La diferencia más obvia, bien visible con el microscopio óptico, es su luz muy amplia (Fig. 15.17 y Lámina 44, p. 518). En contraste con las glándulas sudoríparas ecrinas, las glándulas apocrinas almacenan su producto de secreción en la luz. Los adenómeros de las glándulas apocrinas están compuestos por un epitelio simple, tienen un solo tipo celular y el citoplasma de las células es eosinófilo. La superficie apical de las células con frecuencia exhibe una protrusión vesiculosa. Antes se creía que esta parte de la célula se desprendía hacia la luz para formar el producto de secreción apocrino, de ahí el nombre de la glándula. No obstante, estudios con el MET han confirmado que el mecanismo de secreción es de **tipo merocrino**. El citoplasma apical contiene

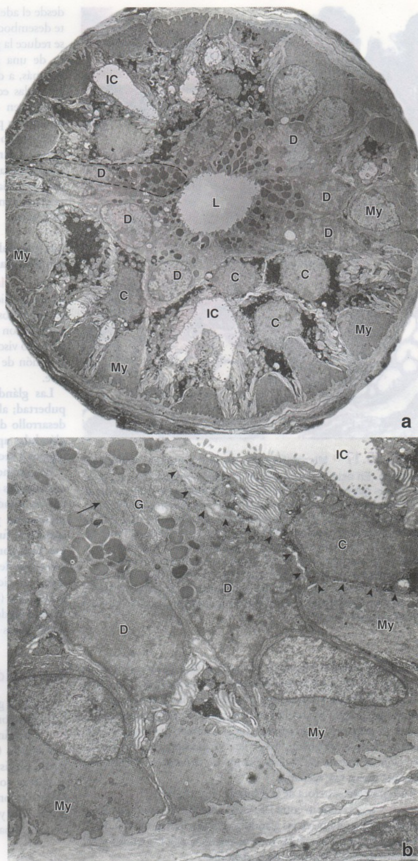


FIGURA 15.16 • Microfotografías electrónicas de una glándula sudorípara ecrina. a. En esta microfotografía se ven células mioepiteliales (*My*) y dos tipos distintos de células glandulares: células claras (*C*) y células oscuras (*D*). La porción apical de la célula oscura es amplia, está en contacto con la luz glandular (*L*) y contiene gránulos de secreción abundantes. Los límites de una de estas células se han señalado con *líneas de puntos.* La célula clara está más alejada de la luz de la glándula y su base se apoya sobre las células mioepiteliales o directamente sobre la lámina basal. Casi toda la superficie libre de la célula basal da a un canalículo intercelular (*IC*). Las células claras contienen muchas mitocondrias, pliegues múltiples de la membrana plasmática y una cantidad abundante de inclusiones electrodensas de glucógeno. 5.600 × (gentileza del Dr. John A. Terzakis). **b.** Con más aumento se ve que las células oscuras poseen bastante RER (*flechas*) y un aparato de Golgi (*G*) conspicuo, además de gránulos de secreción. En las células claras hay muchísimos pliegues de la membrana, mitocondrias y glucógeno. Las células mioepiteliales (*My*) poseen una gran cantidad de filamentos contráctiles de actina. La *serie de flechas cortas y anchas* señala, de izquierda a derecha, el límite entre una célula clara y una célula oscura y el límite entre la misma célula clara y una célula mioepitelial. 17.500 × (gentileza del Dr. John A. Terzakis).

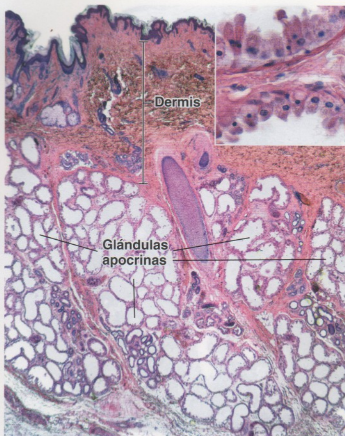


FIGURA 15.17 • Microfotografía de una glándula sudorípara apocrina. En este corte de piel de la región perianal de un adulto hay varias glándulas sudoríparas apocrinas (anales) que se identifican con facilidad por la gran luz de sus adenómeros (componentes secretores). Esta glándula sudorípara apocrina está cerca de un folículo piloso (centro de la microfotografía) y profunda con respecto al tejido conjuntivo denso no modelado de la dermis. 45 ×. **Detalle.** El aumento mayor del componente secretor muestra los tipos celulares de la glándula apocrina. El adenómero está compuesto por epitelio simple de células cilíndricas bajas o cúbicas y por células mioepiteliales ubicadas en la porción basal de la capa celular epitelial. 230 ×.

abundantes gránulos pequeños, el material de secreción dentro de la célula, que se eliminan por exocitosis. Otras características de la célula comprenden los lisosomas abundantes y los gránulos del pigmento lipofuscina. Estos últimos corresponden a lisosomas secundarios y terciarios. Las mitocondrias también son numerosas. Durante la fase refractaria, luego de la expulsión del material de secreción, el aparato de Golgi aumenta de tamaño en preparación para una nueva fase secretora.

En la porción secretora de la glándula también hay **células mioepiteliales** que se ubican entre las células secretoras y la lámina basal contigua. Al igual que en las glándulas ecrinas, la contracción de las prolongaciones de las células mioepiteliales facilita la expulsión del producto de secreción fuera de la glándula.

El conducto excretor de las glándulas apocrinas está revestido por un epitelio estratificado cúbico y carece de células mioepiteliales.

El **conducto de la glándula apocrina** es semejante al conducto de la glándula ecrina; tiene una luz estrecha. Sin embargo, desde el adenómero sigue un curso bastante recto para finalmente desembocar en el conducto folicular. A causa de su curso recto se reduce la probabilidad de encontrar el conducto y el adenómero de una glándula apocrina en el mismo corte histológico. Además, a diferencia de lo que ocurre con los conductos de las glándulas ecrinas, los conductos de las glándulas apocrinas no reabsorben sustancias. El producto de secreción no se altera durante su paso a través del conducto.

El epitelio del conducto es estratificado cúbico, en general de dos capas celulares de espesor pero a veces de tres capas de células. El citoplasma apical de las células luminales aparece hializinado, una consecuencia de la acumulación de tonofilamentos. En este aspecto se parecen a las células luminales de los conductos de las glándulas ecrinas.

Las glándulas apocrinas producen una secreción con proteínas abundantes que contiene feromonas.

Las **glándulas apocrinas** producen una secreción que contiene proteínas, hidratos de carbono, amonio, lípidos y ciertos compuestos orgánicos que le darían color. Sin embargo, la secreción varía de acuerdo con el sitio anatómico. En la axila la secreción es lechosa y un tanto viscosa. Cuando se secreta, el líquido es inodoro, pero por la acción de bacterias en la superficie de la piel adquiere un olor acre.

Las glándulas apocrinas se tornan funcionales durante la pubertad; al igual que ocurre con el vello axilar y pubiano, su desarrollo depende de las hormonas sexuales. En la mujer las glándulas apocrinas axilares y areolares sufren cambios morfológicos y secretores que se corresponden con el ciclo menstrual.

En muchos mamíferos glándulas similares secretan feromonas, señales químicas utilizadas en la demarcación de territorio, en las conductas de cortejo y en ciertos comportamientos maternales y sociales. En general se cree que las secreciones apocrinas funcionarían como feromonas en los seres humanos. Las feromonas masculinas (androstenol y androsterona) en la secreción de las glándulas apocrinas tienen un impacto directo sobre el ciclo menstrual femenino. Además, las feromonas femeninas (copulinas) ejercen influencia sobre la percepción masculina de las mujeres y también inducirían cambios hormonales en los varones.

Inervación de las glándulas sudoríparas

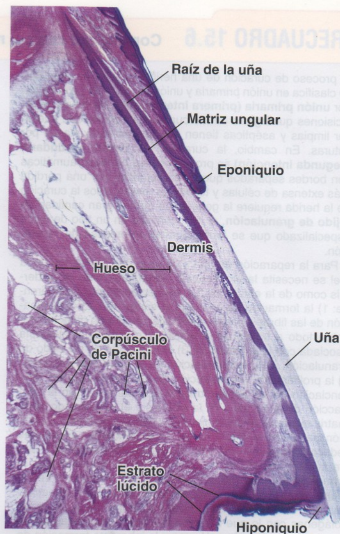
Tanto las glándulas sudoríparas ecrinas como las apocrinas están inervadas por la **división simpática del sistema nervioso autónomo**. Las glándulas ecrinas son estimuladas por neurotransmisores colinérgicos (que suelen identificarse con el componente parasimpático del sistema nervioso autónomo), mientras que las glándulas apocrinas son estimuladas por neurotransmisores adrenérgicos. Como se comentó antes, las glándulas sudoríparas ecrinas responden al calor y al estrés. Las glándulas apocrinas responden a estímulos emocionales y sensitivos, pero no al calor.

Uñas

Las uñas son placas de células queratinizadas que contienen queratina dura.

Las uñas de los dedos de las manos y de los dedos de los pies, que con mayor propiedad se denominan **placas ungulares**, son láminas queratinizadas curvas que descansan sobre los **lechos ungulares**. El

FIGURA 15.18 • Microfotografía de un corte sagital del extremo distal de un dedo con su correspondiente uña. La uña es una placa queratinizada que está ubicada en la cara dorsal de cada uno de los dedos a la altura de las falanges distales. Bajo el borde libre de la uña hay una capa limitante, el hiponiquio, que se continúa con el estrato córneo de la epidermis contigua. El extremo proximal, la raíz de la uña, está cubierto por un repliegue cutáneo, el eponiquio, que también es continuo con el estrato córneo de la epidermis contigua. Profunda con respecto a la placa ungular hay una capa de epitelio con dermis subyacente. La porción proximal de este epitelio se conoce como *matriz de la uña* o *matriz ungular*. El hueso en este corte corresponde a una falange distal. En el tejido conjuntivo del lado palmar del dedo hay muchos corpúsculos de Pacini. Obsérvese que incluso con este aumento escaso puede verse el estrato lúcido en la epidermis de la piel gruesa del pulpejo del dedo. 10 ×.



lecho ungular consiste en células epiteliales que son continuas con el estrato basal y el estrato espinoso de la epidermis (Fig. 15.18 y Lámina 47, p. 524).

La porción proximal de la uña, la **raíz ungular**, está ocultada por un pliegue de la epidermis y cubre las células de la **zona germinativa** o **matriz**. La matriz contiene una gran variedad de células, entre ellas, células madre, células epiteliales, melanocitos, células de Merkel y células de Langerhans. Las células madre de la matriz se dividen con regularidad, migran hacia la raíz y allí se diferencian para producir la queratina de la uña. La queratina de la uña es queratina dura, como la de la corteza del pelo. A diferencia de lo que ocurre con la queratina blanda de la epidermis, la queratina dura no se descama. Está compuesta por filamentos de citoqueratina muy juntos incluidos en una matriz de queratina amorfa con un contenido elevado de azufre, que es la causa de la dureza de la uña. El proceso de formación de la queratina dura en la uña, como en la corteza del pelo, no comprende la aparición de gránulos de queratohialina. Además, una envoltura celular cornificada contiene proteínas similares a las que hay en la epidermis.

La adición constante de células nuevas en la raíz y su producción de queratina son la causa del crecimiento de la uña. Conforme crece, la placa de queratina se desliza sobre el lecho ungular. Desde el punto de vista microscópico, la placa ungular contiene **corneocitos** interdigitados muy juntos que carecen de núcleo y orgánulos.

La región blanquecina con forma de semiluna ubicada cerca de la raíz de la uña, la **lúnula**, tiene ese aspecto claro a causa de la gruesa capa opaca de células matriciales con queratinización parcial que hay en este sitio. Cuando la placa ungular se queratiniza por completo adquiere una transparencia mayor y toma la coloración del lecho vascular subyacente. El borde del pliegue cutáneo que cubre la raíz ungular se llama **eponiquio** o **cutícula**. La cutícula también está compuesta de queratina dura y por esta razón no se descama. Dado que es muy delgada tiene la tendencia a separarse, por lo que muchas personas la recortan o la empujan hacia atrás. Una capa epidérmica engrosada, el **hiponiquio**, asegura el borde libre de la placa ungular en el extremo del dedo.

• RECUADRO 15.6 Correlación clínica: reparación cutánea

El proceso de curación de una herida cutánea por tradición se clasifica en unión primaria y unión secundaria. La curación por **unión primaria (primera intención)** ocurre luego de las incisiones quirúrgicas en las cuales las heridas que suelen ser limpias y asépticas tienen sus bordes aproximados por suturas. En cambio, la curación por **unión secundaria (segunda intención)** se produce en las heridas traumáticas con bordes separados que se caracterizan por una pérdida más extensa de células y tejidos. En estos casos la curación de la herida requiere la generación de una gran cantidad de **tejido de granulación**, el cual consiste en un tipo de tejido especializado que se forma durante el proceso de reparación.

Para la reparación de una incisión o una laceración de la piel se necesita la proliferación estimulada tanto de la dermis como de la epidermis. La reparación dérmica comprende: 1) la formación de un coágulo sanguíneo, 2) la eliminación de las fibras colágenas dañadas en el sitio de la herida, sobre todo a través de la actividad macrofágica que está asociada con la inflamación, 3) la formación de un tejido de granulación, 4) la reepitelización de la superficie expuesta, 5) la proliferación y la migración de los fibroblastos y la diferenciación de los miofibroblastos que participan en la contracción de la herida y 6) la síntesis y el remodelado de la matriz extracelular del tejido conjuntivo subyacente. La curación por unión primaria luego de la aplicación de suturas reduce la extensión del sitio de reparación mediante el cierre máximo de una herida, con lo cual se reduce mucho la formación de una cicatriz. Las incisiones quirúrgicas típicamente se realizan a lo largo de líneas de tensión (líneas de Langer); el corte se efectúa paralelo a los haces de fibras colágenas con lo que se torna mínima la necesidad de un exceso de producción colágena y la inherente formación de una cicatriz prominente.

La reparación de la epidermis comprende la proliferación de los queratinocitos basales en el estrato germinativo de los sitios no dañados que rodean la herida (Fig. F15.6.1). La actividad mitótica aumenta mucho en las primeras 24 horas. Al poco tiempo, el sitio de la herida queda cubierto por una **costra**, que corresponde a un coágulo sanguíneo deshidratado. Las células basales proliferantes del estrato germinativo comienzan a migrar debajo de la costra y a lo largo y lo ancho de la superficie de la herida. La velocidad de migración puede alcanzar hasta 0,5 mm/día y el proceso empieza entre las 8 y las 18 horas después de producida la herida. Detrás del frente de migración se produce más proliferación y diferenciación, con lo que se consigue la restauración de la epidermis multiestratificada. Conforme las células nuevas se queratinizan y al final se exfolian, la costra suprayacente se separa junto con las células descamadas, lo cual explica por qué una costra se va desprendiendo desde su periferia hacia el centro.

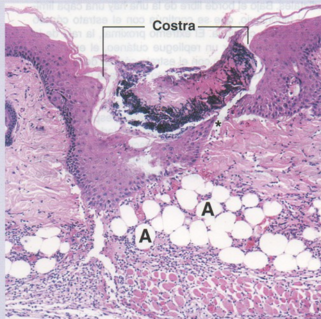


FIGURA F15.6.1 • Microfotografía que muestra una etapa avanzada en la reparación epidérmica de una herida cutánea. La herida inicial fue causada por una incisión a través de todo el espesor de la piel y de parte de la hipodermis, que contiene adipocitos (*A*). La epidermis se ha vuelto a formar debajo de la costra. El *asterisco* señala un artefacto de técnica: en este sitio el epitelio se ha separado durante la preparación de la muestra. La costra, que contiene abundantes neutrófilos muertos en su cara profunda, está a punto de desprenderse. En esta etapa la dermis exhibe pocos cambios durante el proceso de reparación pero al final se restablecerá para formar una capa continua. 110 ×.

En los casos en que se pierde todo el espesor de la epidermis, ya sea por traumatismo o en cirugía, partes de los folículos pilosos (la prominencia folicular que contiene el nicho de células madres epidérmicas) producen células que migran sobre la superficie expuesta para restablecer una capa epitelial (epidérmica) completa. La destrucción masiva de todas las estructuras epiteliales de la piel, como ocurre en las quemaduras de tercer grado o en las abrasiones extensas de todo el espesor cutáneo, impide la reepitelización. Estas heridas sólo pueden curarse con injertos de epidermis que cubran la región lesionada. Sin un injerto, en el mejor de los casos, la herida se reepitelizaría con lentitud y de manera imperfecta por proliferación celular desde sus bordes.

• LÁMINA 42 Piel I

La piel o tegumento está compuesta por dos capas principales: la **epidermis**, que consiste en epitelio estratificado plano queratinizado, y la **dermis**, que está formada por tejido conjuntivo. Bajo la dermis hay una capa de tejido conjuntivo laxo denominada **hipodermis**, que en general también recibe el nombre de **tejido celular subcutáneo** y que los anatomistas llaman fascia superficial. De manera característica, la hipodermis contiene gran cantidad de tejido adiposo, en particular en las personas bien alimentadas.

La epidermis da origen a las uñas, los pelos, las glándulas sebáceas y las glándulas sudoríparas. En las palmas de las manos y en las plantas de los pies la epidermis posee una capa externa de queratina que es sustancialmente más gruesa que la de la piel de otras partes del cuerpo. Por ello, la piel de las palmas y las plantas se conoce como **piel gruesa**, a diferencia de la piel que cubre el resto del cuerpo, que recibe el nombre de **piel fina**.

En la piel gruesa no hay pelos. Además, el límite entre la epidermis y la dermis es más complejo en la piel gruesa que en la piel fina. Las proyecciones digitiformes de la dermis contra la base de la epidermis, las **papilas dérmicas**, son mucho más largas y están mucho más cerca unas de otras en la piel gruesa. Esto provee una resistencia mayor frente a las fuerzas de fricción que actúan sobre esta piel.

Piel gruesa, ser humano, H-E, 45 ×.

En esta microfotografía de piel gruesa, la **epidermis** *(Ep)* está en la parte superior; el resto del campo está ocupado por la dermis, en la que hay una gran cantidad de **glándulas sudoríparas** *(SW)*. Aunque las capas de la epidermis se inspeccionan mejor con más aumento, incluso con este aumento relativamente escaso, es fácil ver que alrededor de la mitad del espesor epidérmico está constituido por una capa superficial distintiva que se tiñe con más intensidad que el resto del epitelio. Ésta es la capa queratinizada. Los contornos superficiales con forma de cúpula corresponden a los cortes transversales a través de los diminutos pliegues o crestas de la superficie de la piel gruesa que producen las huellas dactilares características de una persona.

Además de las glándulas sudoríparas, la dermis contiene vasos sanguíneos *(BV)* y tejido adiposo *(AT)*. Los conductos excretores de las glándulas sudoríparas *(D)* se extienden desde los adenómeros glandulares hasta la epidermis. En la foto se ve uno de los conductos que entra en la epidermis a la altura del vértice de una cresta epidérmica interpapilar. Atravesará la epidermis con un trayecto en espiral para abrirse en la superficie de la piel.

Piel fina, ser humano, H-E, 60 ×.

Aquí se presenta una muestra de piel fina para comparar con la piel gruesa de la microfotografía de arriba. Además de las glándulas sudoríparas, la piel fina contiene folículos pilosos *(HF)* y sus **glándulas sebáceas** *(SGl)* asociadas. Cada glándula sebácea desemboca en un folículo piloso. Con frecuencia, como ocurre en este corte histológico, los folículos pilosos y las glándulas, tanto sebáceas como sudoríparas, se extienden más allá de la dermis *(De)* hacia el interior de la hipodermis. Obsérvese el tejido adiposo *(AT)* y los vasos sanguíneos *(BV)* en la hipodermis.

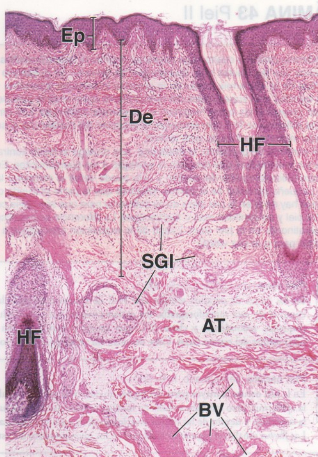
Epidermis, piel, ser humano, H-E, 320 ×; detalle 640 ×.

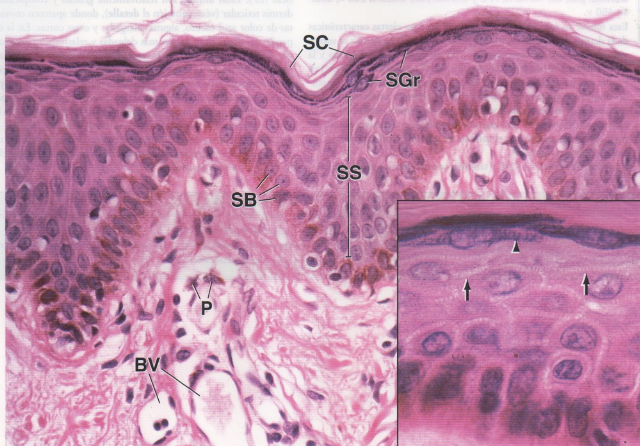
Aquí se muestran con más aumento las capas de la epidermis de la piel fina. La capa celular que ocupa la ubicación más profunda es el estrato basal *(SB)*. Tiene una sola célula de espesor. Justo encima hay una capa de varias células de espesor que se denomina estrato espinoso *(SS)*. Está formado por células que tienen proyecciones que parecen "espinas" en su superficie. Estas proyecciones entran en contacto con las "espinas" de células vecinas y, juntas, se ven como puentes intercelulares (*flechas*, **detalle**). La capa siguiente es el estrato granuloso *(SGr)*, cuyas células contienen gránulos de queratohialina (*punta de flecha*, **detalle**). En la superficie está el estrato córneo *(SC)*, que se compone de células queratinizadas, o sea, células que ya no poseen núcleo. Las células queratinizadas son planas y en general se adhieren a otras células por arriba y por abajo sin que puedan discernirse límites celulares. En la piel gruesa se ve una quinta capa, el estrato lúcido, entre el estrato granuloso y el estrato córneo. El pigmento en las células del estrato basal es melanina; este pigmento *(P)* también aparece en algunas células del tejido conjuntivo de la dermis.

REFERENCIAS

AT, tejido adiposo
BV, vasos sanguíneos
D, conducto excretor de glándula sudorípara
De, dermis
Ep, epidermis
HF, folículo piloso
P, pigmento
SB, estrato basal
SC, estrato córneo
SGl, glándula sebácea
SGr, estrato granuloso
SS, estrato espinoso
SW, glándula sudorípara
punta de flecha (detalle), gránulos en una célula del estrato granuloso
flechas (detalle), puentes intercelulares


Ep
D
D
SW
BV
AT


Ep
De
HF
SGl
HF
AT
BV


SC
SGr
SS
SB
P
BV

• LÁMINA 43 Piel II

La epidermis contiene cuatro tipos celulares distintivos: **queratinocitos, melanocitos, células de Langerhans** y **células de Merkel**. Los queratinocitos son las células más abundantes; se generan en el **estrato basal** y avanzan hacia la superficie. Conforme se desplazan hacia la superficie de la epidermis producen la proteína intracelular **queratina** y el lípido extracelular especial que sirve como barrera contra el agua en los estratos más superficiales del revestimiento epitelial de la piel. Desde el punto de vista histológico, los queratinocitos son las células que exhiben proyecciones como "espinas" en el **estrato espinoso**. Los otros tres tipos celulares no se identifican con facilidad en los cortes de parafina teñidos con H-E. Sin embargo, el producto del melanocito sí se ve en los preparados teñidos con H-E y esto se considera en las dos primeras microfotografías de esta lámina.

La piel contiene un pigmento, la **melanina**, que protege el tejido contra los efectos deletéreos de la luz ultravioleta. La melanina es sintetizada por los melanocitos que después la entregan a los queratinocitos. En la piel oscura (microfotografía de arriba) hay más pigmento que en la piel clara (microfotografía del centro) y esto puede verse al comparar los dos tipos de piel. En cada una de las fotos se muestra la epidermis y una pequeña cantidad de la dermis. Mientras que la parte profunda de la epidermis de la piel oscura contiene pigmento abundante, la cantidad que hay de él en la piel clara no es suficiente para que sea obvia con este aumento. Las células productoras del pigmento están en ambos tipos de piel y en cantidad más o menos igual. La diferencia es consecuencia de una degradación más rápida del pigmento por los lisosomas del queratinocito en la piel clara. Luego de la exposición prolongada a la luz solar, en la piel clara también se produce pigmento en cantidad suficiente para que sea visible.

Piel clara, ser humano, H-E, 300 ×.

En los cortes de parafina teñidos con H-E de muestras de piel clara, como el de esta microfotografía, los melanocitos se ven como células pequeñas, redondeadas y claras *(CC)* que aparecen mezcladas con las otras células del estrato basal. Cabe destacar, sin embargo, que no todas las células claras de la epidermis son melanocitos. Por ejemplo, las células de Langerhans también pueden verse como células claras pero se ubican más superficialmente en el estrato espinoso. Las células de Merkel también pueden aparecer claras, con lo cual se dificulta la identificación exacta de estos tres tipos celulares.

Piel oscura, ser humano, H-E, 300 ×.

En la piel oscura la mayor parte del pigmento está en la porción basal de la epidermis, pero también se halla en muchas células que avanzan hacia la superficie y dentro de las células anucleadas de la capa queratinizada. Las *flechas* señalan el pigmento melánico en los queratinocitos del estrato espinoso y en el estrato córneo. En la piel clara la melanina se degrada antes de que pueda abandonar la parte más superficial del estrato espinoso. Por consiguiente, las capas más superficiales de la epidermis carecen de pigmento.

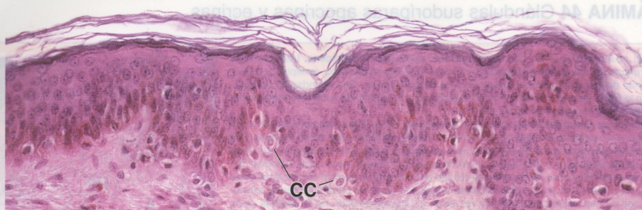
Dermis, piel, ser humano, H-E y técnica para elastina 200 ×; detalle 450 ×.

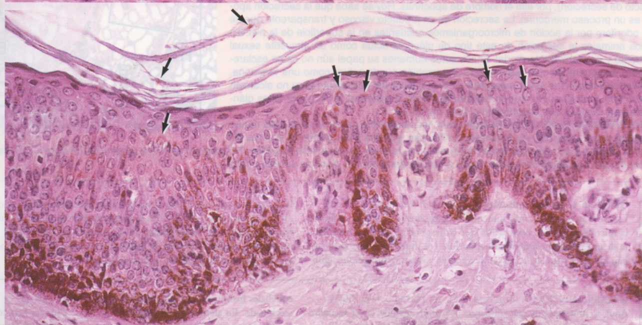
Esta foto se incluye en la lámina porque muestra ciertas características de la dermis, la capa de tejido conjuntivo de la piel. La dermis se subdivide en dos capas: la **capa papilar** *(PL)* de tejido conjuntivo laxo y la capa reticular *(RL)* de tejido conjuntivo denso no modelado. La dermis papilar está justo debajo de la epidermis y comprende las papilas de tejido conjuntivo que empujan la superficie epidérmica profunda. La **dermis reticular** es profunda con respecto a la dermis papilar. El límite entre estas dos capas no está marcado por ninguna característica estructural específica excepto por el cambio en la composición histológica de ambos tejidos conjuntivos.

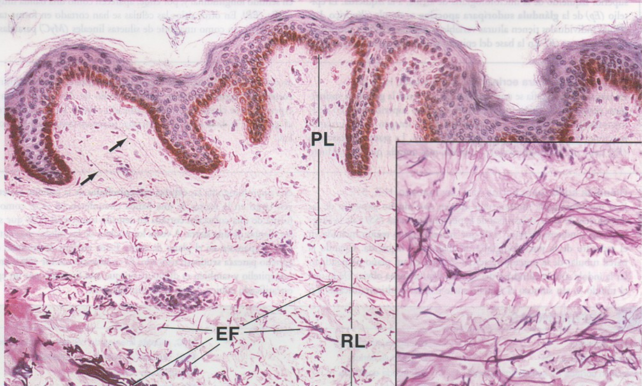
Esta muestra se tiñó con H-E y también con una técnica para fibras elásticas *(EF)*. Estas últimas son relativamente gruesas y conspicuas en la dermis reticular (véase también el **detalle**), donde aparecen como siluetas de color azul oscuro, algunas alargadas y otras cortas. En la dermis papilar las fibras elásticas son más delgadas y relativamente escasas *(flechas)*. En el **detalle** se ve bien la eosinofilia típica de los gruesos haces de fibras colágenas de la dermis reticular. Aunque con el poco aumento de esta microfotografía los haces de fibras colágenas no se ven tan prominentes, de todos modos es posible darse cuenta de que en la dermis reticular son más gruesos que en la dermis papilar. La capa papilar de la dermis es obviamente más celular que su capa reticular. Muchas de las pequeñas siluetas azules oscuras que se ven en la dermis reticular corresponden a cortes oblicuos y transversales de fibras elásticas (véase el **detalle**) y no a núcleos de células.

REFERENCIAS

CC, células claras
EF, fibras elásticas
PL, capa papilar de la dermis
RL, capa reticular de la dermis
flechas, foto del centro, pigmento en diferentes capas de la epidermis; foto de abajo, fibras elásticas delgadas


CC




PL
EF
RL

• LÁMINA 44 Glándulas sudoríparas apocrinas y ecrinas

La piel posee tres tipos de glándulas: **ecrinas, apocrinas** y **sebáceas**. Las glándulas sudoríparas ecrinas están distribuidas por toda la superficie del cuerpo, excepto los labios, el glande del pene, el prepucio, el clítoris y los labios menores. Son abundantes en especial en la piel gruesa de las manos y de los pies. La evaporación del sudor secretado sobre la superficie de la piel refresca el cuerpo.

Las **glándulas sudoríparas apocrinas** se encuentran en las axilas, las aréolas, las regiones perineal y perianal, el prepucio, el escroto, el monte del pubis y los labios mayores. Son estructuras secretoras tubulares grandes que se ramifican y se anastomosan. En la mayor parte de los sitios su producto se vacía en un conducto breve y luego en el conducto folicular de un folículo piloso. Muchas de las células epiteliales en la porción secretora de estas glándulas poseen una protrusión vesiculosa apical que antes se creía que estaba relacionada con su mecanismo de secreción (es decir, el desprendimiento de la vesícula como producto de secreción), por ello el nombre de apocrinas. Hoy se sabe que la secreción apocrina es un proceso merocrino. La secreción es un producto viscoso y transparente que se torna odorífero por la acción de microorganismos residentes en la superficie de la piel. En muchos animales la secreción de este tipo de glándula actúa como un atrayente sexual (feromona) y un marcador territorial. En los seres humanos su papel aún no se ha esclarecido pero en general se cree que la secreción también puede actuar como una feromona. Las glándulas apocrinas están presentes en el momento del nacimiento pero no alcanzan su desarrollo completo ni se tornan funcionales hasta la pubertad. En la mujer estas glándulas sufren cambios que acompañan el ciclo menstrual.



MICROFOTOGRAFÍA DE ORIENTACIÓN: esta microfotografía de la piel de la axila muestra las glándulas apocrinas *(A)* tubulares ramificadas grandes y las glándulas ecrinas *(E)* tubulares simples más pequeñas en la hipodermis *(H)*. También se ve un folículo piloso *(HF)* cortado en forma tangencial. La dermis *(D)* suprayacente consiste en tejido conjuntivo denso e incluye parte de una glándula sebácea *(SG)*.

Glándula sudorípara apocrina, piel, ser humano, H-E, 33 ×.
Esta foto muestra con más aumento la región incluida en el recuadro de la microfotografía de orientación que corresponde a la porción secretora de una **glándula sudorípara apocrina**. Las siluetas de corte que ocupan la mayor parte de la imagen pertenecen a varias ramificaciones enrolladas y anastomosadas de una sola glándula apocrina rodeadas por tejido conjuntivo denso *(DCT)*. En la parte superior de la microfotografía hay dos **glándulas sudoríparas** *(SwG)*, también rodeadas por tejido conjuntivo denso. Obsérvese la diferencia considerable en diámetro y tamaño luminal de estos dos tipos de glándulas.

Glándula sudorípara apocrina, piel, ser humano, H-E, 256 ×.
Aquí se muestra con más aumento la región incluida en el recuadro superior izquierdo de la microfotografía de arriba, a la izquierda. El epitelio *(Ep)* de la **glándula sudorípara apocrina** es simple cilíndrico. Las células individuales tienen alturas variables y algunas exhiben protrusiones vesiculosas *(B)*. En la base del epitelio se encuentran las células mioepiteliales fusiformes. Su aspecto varía según el plano en que se hayan seccionado. En algunas regiones del túbulo estas células se han cortado en sentido longitudinal y, por ende, aparecen como una banda muy eosinófila *(EB)*. En otros sitios las células se han cortado en forma tangencial y aparecen como una serie de siluetas lineales *(MyC)* paralelas.

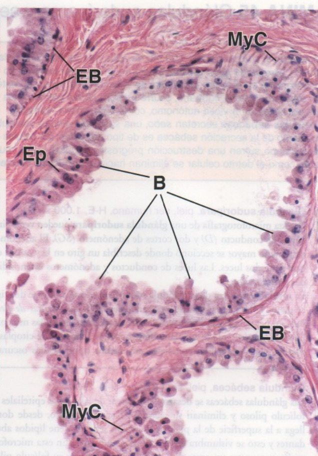
Glándula sudorípara ecrina, piel, ser humano, H-E, 256 ×.
En esta microfotografía se muestra con más aumento la **glándula sudorípara ecrina** de la región incluida en el recuadro superior derecho de la microfotografía de arriba, a la izquierda. En la imagen aparecen tanto porciones secretoras como conductos excretores. La **porción secretora** *(SS)* tiene un diámetro mayor y una luz más amplia que el conducto excretor *(DS)*. El epitelio de la porción secretora es simple cilíndrico; el **conducto excretor** consiste en un epitelio de dos capas celulares de espesor que se clasifica como estratificado cúbico. La porción secretora, al igual que la de la glándula apocrina, posee un componente mioepitelial.

Glándula sudorípara ecrina, piel, ser humano, H-E, 512 ×.
Esta microfotografía muestra una imagen con mucho aumento de las dos siluetas de corte transversal de la porción secretora *(SS)* y de la silueta de un conducto excretor *(DS)* que aparecen en la región incluida en el recuadro de la microfotografía de abajo, a la izquierda. Cuando la pared tubular de la porción secretora se corta en un plano perpendicular la índole simple cilíndrica del epitelio *(Ep)* se torna obvia. Dado que el túbulo es tan sinuoso el epitelio suele parecer multiestratificado. En esta microfotografía las **células mioepiteliales** de la porción secretora se ven tanto en la forma de una banda circunferencial *(CB)* como en la forma de una colección cortada en sentido transversal *(CA)* que semeja los dientes de una sierra. A veces los núcleos de las células mioepiteliales *(MyN)* aparecen en el plano de corte. Estos núcleos determinan que el epitelio parezca seudoestratificado. El conducto excretor *(DS)* carece de mioepitelio y también es diferente porque está formado por un epitelio estratificado cúbico. Véase la lámina siguiente.

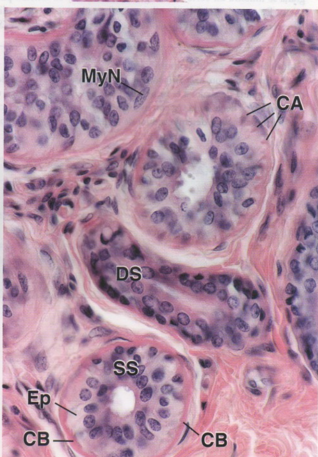
REFERENCIAS

A, glándula apocrina
B, protrusiones vesiculosas
CA, colección cortada en sentido transversal
CB, banda circunferencial
D, dermis
DCT, tejido conjuntivo denso
DS, conducto excretor
E, glándula ecrina
EB, banda eosinófila
Ep, epitelio
H, hipodermis
HF, folículo piloso
MyC, siluetas lineales de células mioepiteliales
MyN, núcleos de células mioepiteliales
SG, glándula sebácea
SS, porción secretora
SwG, glándulas sudoríparas


SwG
SwG
DCT


MyC
EB
Ep
B
EB
MyC


DS
DS
DS
SS


MyN
CA
DS
SS
Ep
CB
CB

• LÁMINA 45 Glándulas sudoríparas y sebáceas

Es normal que el cuerpo pierda ~600 mL de agua por día a través de la evaporación pulmonar y cutánea. En condiciones de alta temperatura ambiente la pérdida de agua (deshidratación) aumenta por incremento de la sudoración. Esta *sudoración termorreguladora* ocurre primero en la región frontal y en el cuero cabelludo, se extiende a la cara y al resto del cuerpo y por último aparece en las palmas y las plantas. La *sudoración emocional*, por el contrario, ocurre primero en las palmas y las plantas y en las axilas. La sudoración está tanto bajo control nervioso, a través del sistema nervioso autónomo, como bajo control hormonal.
Las **glándulas sebáceas** secretan *sebo*, una sustancia oleosa que cubre la superficie del pelo y de la piel (de ahí el nombre *unto sebáceo*). El mecanismo de la secreción sebácea es de tipo *holocrino*; las células elaboran el producto de secreción graso y se llenan de él mientras que al mismo tiempo sufren una destrucción progresiva seguida por la muerte conforme el producto va llenando la célula. Tanto el producto de secreción como el detrito celular se eliminan hacia el **conducto pilosebáceo**.



Glándula sudorípara, piel, ser humano, H-E, 1.000 ×.
En esta microfotografía de una **glándula sudorípara** pueden verse cinco cortes de conducto *(D)* y dos cortes de adenómero *(SG)*. El adenómero de tamaño mayor se seccionó donde describía un giro en U y es por ello que tiene dos luces. Las luces de conductos y adenómeros están indicadas con *asteriscos*.
La **unidad secretora** de la glándula sudorípara ecrina contiene dos tipos celulares epiteliales y células mioepiteliales *(M)*. Las *puntas de flecha* señalan pequeños cortes transversales de citoplasma de células mioepiteliales; las *flechas grandes* señalan contornos más alargados de citoplasma mioepitelial. Las células epiteliales son de dos tipos: células oscuras y células claras. Lamentablemente, la intensa tinción citoplasmática característica de las células oscuras no es obvia a menos que se tomen precauciones especiales para preservar los gránulos de secreción en su citoplasma apical. No obstante, debe señalarse que las células oscuras están más próximas a la luz, mientras que las células claras están más cercanas a la base del epitelio y entran en contacto con la lámina basal o, lo que es más frecuente, con las células mioepiteliales. Además, las células claras delimitan canalículos intercelulares. En las unidades secretoras se señalan varios de estos canalículos intercelulares *(flechas pequeñas)*. También se comprueba en esta foto que el conducto excretor está formado por dos capas de células cúbicas pequeñas.



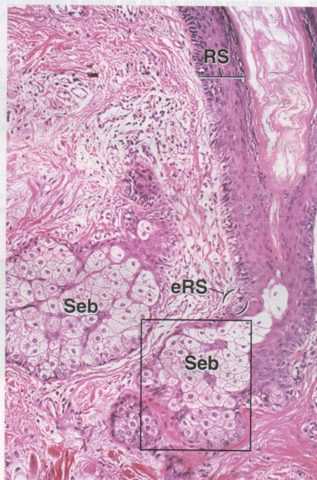
Glándula sebácea, piel, ser humano, H-E, 160 ×.
Las glándulas sebáceas se desarrollan a partir de las células epiteliales del folículo piloso y eliminan su secreción hacia el folículo, desde donde llega a la superficie de la piel. La secreción sebácea tiene lípidos abundantes y esto se vislumbra en las células glandulares. En esta microfotografía se muestra un corte de una glándula sebácea y su folículo piloso anexo. En este nivel el folículo piloso está formado por la vaina radicular externa *(RS)* que rodea el tallo del pelo. La **glándula sebácea** *(Seb)* aparece como un cúmulo de células que en su mayoría tienen un citoplasma claro de aspecto vacío o reticulado fino. Esto es así porque las células contienen inclusiones lipídicas abundantes que desaparecen al disolverse en los solventes orgánicos utilizados durante la técnica histológica de rutina. En el ángulo inferior derecho de la foto se ve la desembocadura de la glándula sebácea en el folículo piloso a través de la vaina radicular externa *(eRS)*.

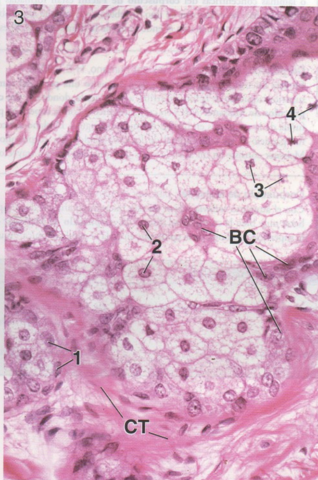


Glándula sebácea, piel, ser humano, H-E, 320 ×.
Aquí se muestra con más aumento la misma **glándula sebácea** de la microfotografía de abajo, a la izquierda. Los *números 1 a 4* señalan una serie de células llenas cada vez con una cantidad mayor de lípidos y cada vez más cercanas a la desembocadura de la glándula en el folículo piloso. La secreción sebácea comprende la célula entera y, por ende, las células necesitan ser reemplazadas constantemente en la glándula funcional. Las células de la periferia glandular son células basales *(BC)*. Las células que sufren mitosis en la capa basal reemplazan a las que se pierden con la secreción.

REFERENCIAS

BC, células basales
CT, tejido conjuntivo
D, conducto excretor de glándula sudorípara ecrina
eRS, unión entre glándula sebácea y vaina radicular externa
M, célula mioepitelial
RS, vaina radicular externa del folículo piloso
Seb, glándula sebácea
SG, adenómero de glándula sudorípara ecrina
puntas de flecha, citoplasma de célula mioepitelial (corte transversal)
asteriscos, luces de glándulas y conductos
flechas grandes, citoplasma de célula mioepitelial (corte longitudinal)
números 1 a 4 (foto de abajo, a la derecha), véase el texto
flechas pequeñas, canalículos intercelulares


RS
eRS
Seb
Seb


3
4
3
BC
2
1
CT

• LÁMINA 46 Piel y receptores sensoriales

La piel está dotada de una abundancia de **receptores sensoriales** de diversos tipos. Los receptores son las terminaciones periféricas de los nervios sensitivos cuyos somas neuronales están en los ganglios espinales. En la piel se identifican dos tipos de receptores: las **terminaciones nerviosas no encapsuladas** o **libres** y las **terminaciones nerviosas encapsuladas**. Las terminaciones libres son las más abundantes, perciben las sensaciones de tacto fino, calor y frío y están situadas entre los estratos profundos de la epidermis y en la forma de una red alrededor de la vaina radicular de los folículos pilosos. Las terminaciones encapsuladas comprenden los **corpúsculos de Pacini** (presión), los **corpúsculos de Meissner** (tacto, en especial en los labios y en la piel gruesa de los dedos de las manos y de los pies) y los corpúsculos de Ruffini (tensión mecánica sostenida en la dermis).
Las terminaciones motoras del sistema nervioso autónomo inervan los vasos sanguíneos, los músculos erectores del pelo y las glándulas sudoríparas apocrinas y ecrinas.



Piel, pulpejo del dedo, ser humano, H-E, 20 ×.
La imagen de esta microfotografía corresponde a un corte de la piel gruesa del pulpejo de un dedo en el que se ve la **epidermis** *(Ep)* y la **dermis** *(De)* y, más profunda, una parte de la **hipodermis** *(Hy)*. El espesor de la epidermis en gran parte se debe al espesor del estrato córneo. Este estrato se tiñe con menos intensidad que las porciones más profundas de la epidermis. Obsérvese, incluso con este aumento escaso, los gruesos haces de fibras colágenas en la capa reticular de la dermis. En la parte más superficial de la hipodermis hay **glándulas sudoríparas** *(SG)* y se ven varios de sus conductos excretores *(D)* atravesando la epidermis.
Lo interesante de esta muestra es que contiene los receptores sensoriales que pueden identificarse en un corte de parafina teñido con H-E y visto con poco aumento. Estos receptores son los corpúsculos de Meissner y los corpúsculos de Pacini *(PC)*. En las cercanías de los corpúsculos de Pacini hay varios fascículos nerviosos *(N)*. Los corpúsculos de Meissner se encuentran en la dermis superficial, en las papilas dérmicas situadas justo debajo de la epidermis. Estos corpúsculos son pequeños y difíciles de identificar con este aumento escaso; sin embargo, su ubicación es característica. Conocer dónde están ubicados es una condición previa importante para poder hallar los corpúsculos de Meissner en un corte histológico; se muestran con gran aumento en la microfotografía de abajo, a la derecha.
Los corpúsculos de Pacini están en la porción más profunda de la hipodermis. Estos corpúsculos son estructuras grandes, más o menos ovaladas, que aun con poco aumento exhiben una organización estratificada o multilaminar.



Corpúsculo de Pacini, piel, ser humano, H-E, 320 ×.
Con el aumento mayor de esta microfotografía puede verse que las capas o láminas concéntricas del **corpúsculo de Pacini** están formadas por células planas, las cuales son de tipo fibroblástico y, aunque no es obvio en el corte, se continúan con el endoneuro de la fibra nerviosa. El espacio que hay entre las láminas celulares contiene principalmente líquido. La terminación nerviosa del corpúsculo de Pacini transcurre longitudinalmente hasta el centro de él. En esta muestra el corpúsculo se seccionó en sentido transversal y una *punta de flecha* señala el corte de la fibra nerviosa en el centro del receptor.



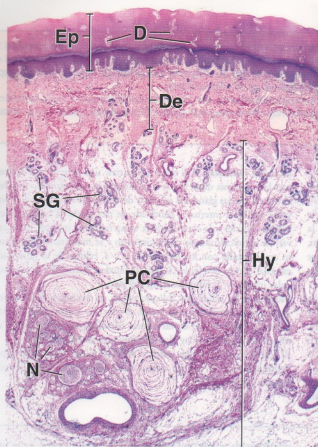
Corpúsculo de Meissner, piel, ser humano, H-E, 190 ×.
En esta microfotografía se ve con gran aumento una parte del campo superior izquierdo de la foto de arriba, a la izquierda, donde hay dos **corpúsculos de Meissner** *(MC)* en contacto directo con la superficie profunda de la epidermis en papilas dérmicas contiguas. El plano del corte fue paralelo al eje longitudinal de los corpúsculos. Un corpúsculo de Meissner consiste en un axón (a veces dos) que describe un trayecto en espiral compacta o en zig-zag desde un polo del receptor hasta el otro polo. La fibra nerviosa termina en el polo superficial del corpúsculo. En consecuencia, como se ve aquí, las fibras nerviosas y las células de sostén se orientan más o menos perpendiculares al eje longitudinal del receptor. Los corpúsculos de Meissner son particularmente abundantes en los pulpejos de los dedos de las manos y de los pies.

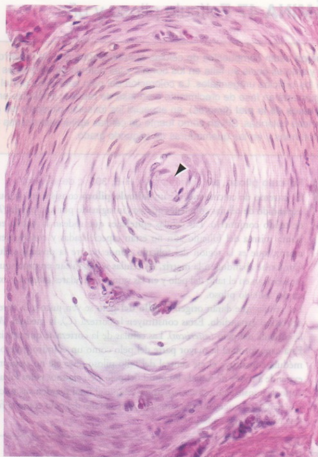


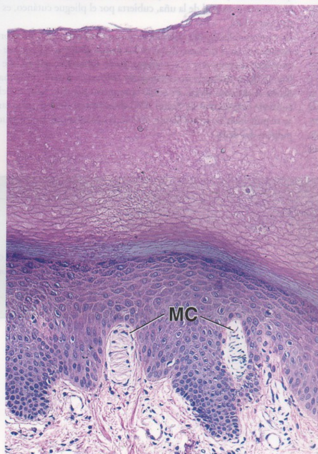
Corpúsculo de Meissner, piel, ser humano, H-E, 550 ×.
Con el aumento todavía mayor de esta microfotografía puede comprobarse muy bien la contigüidad directa del **corpúsculo de Meissner** con la superficie profunda de la epidermis en toda la papila dérmica. Aquí se discierne el trayecto en espiral compacta de la fibra nerviosa (no visible) y sus células de sostén, así como la cápsula fibrosa *(FC)* que rodea el receptor.

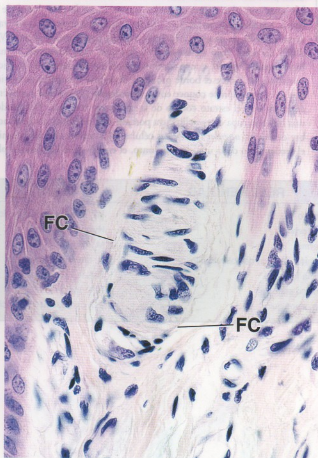
REFERENCIAS

D, vías de excreción de las glándulas sudoríparas
De, dermis
Ep, epidermis
FC, cápsula fibrosa
Hy, hipodermis
MC, corpúsculos de Meissner
N, nervios
PC, corpúsculos de Pacini
SG, glándulas sudoríparas
punta de flecha, fibra nerviosa en el centro del corpúsculo de Pacini


Ep
D
De
SG
Hy
PC
N




MC


FC
FC

• LÁMINA 47 Folículo piloso y uña

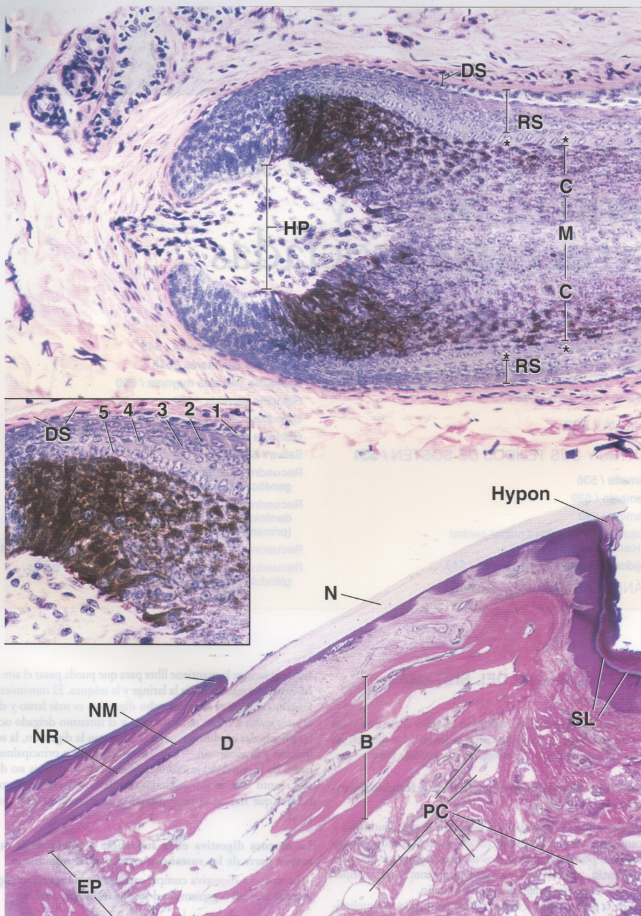
Los **pelos** están compuestos de células queratinizadas que se desarrollan en los folículos pilosos. Sobre casi toda la superficie corporal hay pelos y sólo es obvia su falta en los bordes y las palmas de las manos y en los bordes y las plantas de los pies, en los labios y en la piel que rodea los orificios urogenitales. La coloración del pelo está dada por el contenido y el tipo de melanina que posee. El folículo varía de aspecto según esté en fase de crecimiento o en fase de reposo; el folículo en crecimiento es el más complejo.
Los **anexos de la piel** (faneras), en especial los folículos pilosos y las glándulas sudoríparas, son de particular importancia en la curación de las heridas cutáneas. Sirven como fuente de células epiteliales nuevas cuando hay una destrucción epidérmica extensa, como en las abrasiones profundas y en las quemaduras de segundo grado.

Folículo piloso, piel, ser humano, H-E, 300 ×; detalle 440 ×.
El extremo de crecimiento de un **folículo piloso** consiste en un bulbo expandido de células epiteliales que está invaginado por una papila *(HP)* de tejido conjuntivo. Las células epiteliales que rodean la papila en la punta misma del folículo aún no están especializadas y constituyen la matriz, que es la región del folículo donde ocurre la división celular. Conforme abandonan la matriz, las células se organizan en capas que se convertirán en el tallo del pelo y en las vainas radiculares interna y externa del folículo piloso.
Las células que darán origen al **tallo del pelo** se ven justo a la derecha del bulbo expandido. Éstas constituyen la corteza *(C)*, la médula *(M)* y la cutícula del pelo *(asteriscos)*. Las células de la corteza se queratinizan. Esta capa formará la mayor parte del pelo como un cilindro grueso. La médula constituye el eje central del tallo piloso; este eje no siempre se extiende a través de toda la longitud del pelo y en algunos pelos falta. La cutícula consiste en células superpuestas que al final pierden sus núcleos y se llenan de queratina. La cutícula cubre el tallo del pelo como si fuera una capa de tejas superpuestas.
La **vaina radicular** *(RS)* tiene dos partes: una externa que se continúa con la epidermis de la piel y una interna que se extiende sólo hasta la altura en que las glándulas sebáceas desembocan en el folículo piloso. La vaina radicular interna se subdivide en tres capas: la capa de Henle, la capa de Huxley y la cutícula de la vaina radicular interna. Estas capas se ven en el folículo piloso en crecimiento y se muestran con más aumento en el **detalle** con los *números 1 a 5: 1,* células de la vaina radicular externa; *2,* capa de Henle; *3,* capa de Huxley; *4,* cutícula de la vaina radicular interna y *5,* futura cutícula del pelo.
Muchas de las células del folículo piloso en crecimiento contienen pigmento que contribuye a dar color al pelo. La mayor parte de este pigmento se halla dentro de las células **(detalle);** sin embargo, en el pelo muy oscuro también hay algo de pigmento extracelular.
El tejido conjuntivo que rodea el folículo piloso forma una capa bien delimitada que se conoce como vaina folicular o vaina dérmica del folículo piloso *(DS)*.

Uña, piel, ser humano, H-E, 12 ×.
Las uñas son placas queratinizadas que están en la cara dorsal de los dedos, a la altura de las falanges distales. Aquí se muestra un corte transversal a través de una placa ungular. La **uña** propiamente dicha *(N)* es difícil de teñir. Bajo su borde libre hay una capa limitante, llamada **hiponiquio** *(Hypon)*, que se continúa con el estrato córneo de la epidermis contigua. Sobre el borde proximal de la uña se superpone la piel y la región de unión se conoce como **eponiquio** *(Epon)*, que también se continúa con el estrato córneo de la epidermis contigua. Debajo de la uña hay una capa de epitelio cuya porción más proximal recibe el nombre de *matriz ungular (NM)*. Las células de la matriz ungular permiten el crecimiento de la uña. En conjunto, el epitelio que hay bajo la placa queratinizada y la dermis subyacente *(D)* constituyen el lecho ungular. La porción proximal de la uña, cubierta por el pliegue cutáneo, es la raíz ungular *(NR)*.
En esta microfotografía también se ilustra la relación de la uña con otras estructuras en el extremo distal de los dedos. El hueso *(B)* que se señala en la foto corresponde a una falange distal. Obsérvese que en este hueso hay un disco epifisario de crecimiento *(EP)* en el extremo proximal pero no en el extremo distal. El tejido conjuntivo del lado palmar del dedo contiene corpúsculos de Pacini *(PC)* abundantes. En este corte también se ve muy bien el estrato lúcido *(SL)* en la epidermis de la piel gruesa del pulpejo del dedo.

REFERENCIAS

B, hueso
C, corteza
D, dermis
DS, vaina dérmica del folículo piloso (vaina folicular)
EP, disco epifisario
Epon, eponiquio
HP, papila dérmica del folículo piloso
Hypon, hiponiquio
M, médula
N, uña o placa ungular
NM, matriz ungular
NR, raíz de la uña
PC, corpúsculos de Pacini
RS, vaina radicular
SL, estrato lúcido
asteriscos, cutícula del pelo
números: *1,* vaina radicular externa; *2,* capa de Henle; *3,* capa de Huxley; *4,* cutícula de la vaina radicular interna; *5,* futura cutícula del pelo


DS
RS
*
C
M
C
HP
RS
DS
5
4
3
2
1
Hypon
N
NM
NR
D
B
SL
PC
EP

Sistema digestivo I: cavidad bucal y estructuras asociadas

GENERALIDADES DEL SISTEMA DIGESTIVO

El **sistema digestivo** está formado por el **tubo digestivo** y sus **estructuras asociadas** principales como la lengua, los dientes, las glándulas salivales, el páncreas, el hígado y la vesícula biliar.

La luz del tubo digestivo corresponde física y funcionalmente al exterior el cuerpo.

Al pasar por el tubo digestivo los alimentos se degradan física y químicamente para que los productos de esa degradación puedan ser absorbidos por el organismo. Los diversos segmentos del **tubo digestivo** están especializados morfológicamente para cumplir aspectos específicos de la digestión y la absorción.

Luego de la maceración, la humectación y la formación preliminar del **bolo alimenticio** por acción de las estructuras de la cavidad bucal y las glándulas salivales, los alimentos atraviesan rápidamente la faringe y el esófago. El paso rápido de los alimentos a través de la faringe la mantiene libre para que pueda pasar el aire desde las cavidades nasales hacia la laringe y la tráquea. El movimiento de los alimentos en el resto del **tubo digestivo** es más lento y durante su tránsito a través del estómago y el intestino delgado ocurren las principales modificaciones asociadas con la digestión, la solubilización y la absorción. La absorción se produce principalmente a través de la pared del intestino delgado. Los **alimentos no digeridos**, junto con moco, bacterias, células exfoliadas y pigmentos biliares que hay en el tubo digestivo, se eliminan como **materia fecal**.

La mucosa digestiva es la superficie a través de la cual la mayor parte de las sustancias entran en el organismo.

La **mucosa digestiva** cumple muchas funciones en su papel de interfaz entre el organismo y el medio ambiente, a saber:

- **Secreción.** El revestimiento del tubo digestivo secreta en sitios específicos enzimas digestivas, ácido clorhídrico, mucina y anticuerpos.

- **Absorción.** El epitelio de la mucosa absorbe sustratos metabólicos, por ejemplo, los alimentos degradados durante la digestión, así como vitaminas, agua, electrolitos, materiales reciclables (como las sales biliares y el colesterol) y otras sustancias esenciales para el funcionamiento del organismo.
- **Barrera.** La mucosa sirve como barrera que impide la entrada de sustancia nocivas, antígenos y microorganismos patógenos.
- **Protección inmunológica.** El tejido linfático dentro de la mucosa actúa como una primera línea de defensa inmunológica para proteger el organismo.

Las funciones mencionadas en esta lista se comentan al principio del próximo capítulo. En esta obra, el tema del sistema digestivo está distribuido en tres capítulos que versan, respectivamente, sobre la cavidad bucal y las glándulas salivales (este capítulo), el esófago, el estómago y el intestino (Cap. 17) y el hígado, la vesícula biliar y el páncreas (Cap. 18).

■ CAVIDAD BUCAL

La cavidad bucal comprende una serie de estructuras que incluyen la lengua, los dientes y sus medios de sostén (periodonto), las glándulas salivales mayores y menores y las amígdalas.

La **cavidad bucal** se divide en un vestíbulo y una cavidad bucal propiamente dicha. El **vestíbulo** es el espacio que hay entre los labios y las mejillas (por fuera) y los dientes (por dentro). La **cavidad bucal propiamente dicha** está detrás de los dientes y sus otros límites son: hacia arriba, el paladar duro y el paladar blando; hacia abajo, la lengua y el piso de la boca y hacia atrás, el istmo de la fauces, es decir la entrada a la orofaringe.

Cada una de las tres **glándulas salivales mayores** es un órgano par; estas glándulas son las siguientes:

- **Glándula parótida**, que es la más grande de las tres y está ubicada en la región parotidomaseterina (infratemporal) de la cabeza. Su conducto excretor, el **conducto parotídeo (de Stensen)**, desemboca en una pequeña eminencia de la mucosa yugal, la **papila parotídea**, situada frente al segundo molar superior.
- **Glándula submandibular**, que está ubicada en el triángulo submandibular del cuello (región suprahioidea lateral). Su conducto excretor, el **conducto submandibular (de Wharton)**, desemboca en una pequeña prominencia carnosa, la **carúncula sublingual**, a cada lado del frenillo de la lengua en el piso de la cavidad bucal.
- **Glándula sublingual**, que está ubicada bajo la lengua, en los pliegues sublinguales del piso de la cavidad bucal. Tiene varios conductos excretores pequeños; algunos se unen al conducto submandibular, mientras que otros desembocan en la cavidad bucal en forma independiente.

Las glándulas parótida y submandibular tienen conductos bastante largos que se extienden desde el parénquima glandular hasta la cavidad bucal. Los conductos de la sublingual son relativamente cortos.

Las **glándulas salivales menores** están en la submucosa de la cavidad bucal. Desembocan directamente en la cavidad a través de conductos cortos y reciben el nombre de acuerdo a su ubicación, por ejemplo, glándulas bucales, labiales, linguales y palatinas.

Las amígdalas son acumulaciones de nódulos linfáticos que se congregan alrededor del istmo de las fauces, en la orofaringe y en la nasofaringe.

El tejido linfático se organiza en un **anillo amigdalino (anillo de Waldeyer)** de protección inmunológica ubicado en la región anatómica inicial compartida por los sistemas digestivo y respiratorio. Este tejido linfático rodea los orificios posteriores de las cavidades bucal y nasal y contiene acumulaciones de nódulos linfáticos que comprenden las estructuras siguientes:

- **Amígdalas palatinas**, también llamadas **amígdalas** a secas, que están a cada lado del istmo de las fauces, entre los arcos palatogloso y palatofaríngeo.
- **Amígdalas tubáricas**, que están ubicadas en las paredes laterales de la nasofaringe, posteriores a la desembocadura de la trompa auditiva.
- **Amígdalas faríngeas** o **adenoides**, que están situadas en el techo de la nasofaringe.
- **Amígdalas linguales**, que están en la superficie dorsal de la base de la lengua.

La cavidad bucal está tapizada por una mucosa masticatoria, una mucosa de revestimiento y una mucosa especializada.

La **mucosa masticatoria** está en las encías y en el paladar duro (Fig. 16.1). Posee un **epitelio estratificado plano queratinizado** y, en algunas regiones, **paraqueratinizado** (véase la Fig. 16.2). El epitelio paraqueratinizado es semejante al queratinizado con excepción de que las células superficiales no pierden sus núcleos y su citoplasma no se tiñe intensamente con la eosina (Lámina 48,

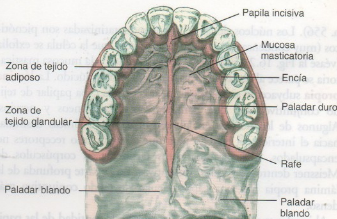


FIGURA 16.1 • **Techo de la cavidad bucal.** El paladar duro, que se compone principalmente de hueso, está dividido en una mitad derecha y una mitad izquierda por un rafe medio. La submucosa del paladar duro contiene tejido adiposo en la parte anterior (zona adiposa) y glándulas mucosas en la parte posterior (zona glandular). El rafe y la encía carecen de submucosa y allí la mucosa está adherida directamente al hueso. En el paladar blando hay músculo en lugar de hueso y las glándulas de la submucosa son una continuación de las que se hallan en el paladar duro (basado en Bhaskar SN. Orban's Oral Histology and Embryology. St. Louis: CV Mosby; 1991).

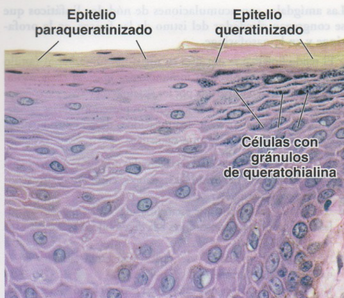


FIGURA 16.2 • **Epitelio estratificado plano del paladar duro.** Esta microfotografía muestra una transición desde un epitelio estratificado plano queratinizado (a la derecha) hacia un epitelio estratificado plano paraqueratinizado (a la izquierda) en la mucosa bucal. Las células superficiales aplanadas del epitelio queratinizado carecen de núcleos. En este tipo de epitelio se ve bien la capa de células que contienen gránulos de queratohialina. Las células superficiales aplanadas del epitelio paraqueratinizado tienen las mismas características que las células queratinizadas, excepto que retienen sus núcleos. Además, obsérvese la escasez de gránulos de queratohialina en el estrato celular que está justo debajo de la capa de células paraqueratinizadas. 380 ×.

p. 556). Los núcleos de las células paraqueratinizadas son picnóticos (muy condensados) y permanecen hasta que la célula se exfolia (véase la Fig. 16.2). El epitelio queratinizado de la mucosa masticatoria se parece al de la piel pero carece de estrato lúcido. La **lámina propia** subyacente se compone de una gruesa capa papilar de tejido conjuntivo laxo que contiene vasos sanguíneos y nervios. Algunos de los nervios envían terminaciones axónicas desnudas hacia el interior del epitelio para que actúen como receptores no encapsulados, mientras que otros terminan en corpúsculos de Meissner dentro de papilas conjuntivas. En la parte profunda de la lámina propia hay una capa reticular de tejido conjuntivo más denso.

Al igual que en la piel, la profundidad y la cantidad de las papilas de tejido conjuntivo contribuyen a la inmovilidad relativa de la mucosa masticatoria, lo cual la protege de las fuerzas de fricción y de cizalla. En la línea media del paladar duro, o sea en el **rafe palatino**, la mucosa está firmemente adherida al hueso subyacente. La **capa reticular** de la lámina propia se funde con el periostio y por ello no hay submucosa. Lo mismo ocurre en la encía. En los sitios donde hay una submucosa bajo la lámina propia del paladar duro (véase la Fig. 16.1), ésta contiene tejido adiposo en la parte anterior (zona adiposa) y glándulas mucosas en la parte posterior (zona glandular) que se continúan con las del paladar blando. En las regiones de submucosa hay bandas gruesas de fibras colágenas que se extienden desde la mucosa hasta el hueso.

La **mucosa de revestimiento** está en los labios, las mejillas, la superficie mucosa alveolar, el piso de la boca, la superficie ventral de la lengua y el paladar blando. En estos sitios tapiza músculo estriado (labios, mejillas y lengua), hueso (mucosa alveolar) y glándulas (paladar blando, mejillas y superficie ventral de la lengua). La mucosa de revestimiento tiene papilas menos abundantes y más cortas para poder adaptarse a los movimientos de los músculos subyacentes.

En general, el epitelio de la mucosa de revestimiento no está queratinizado, aunque en algunos sitios puede estar paraqueratinizado. El epitelio del borde libre o borde bermellón del labio (la porción rojiza entre la mucosa húmeda interna y la piel facial externa) está queratinizado. El epitelio de revestimiento no queratinizado es más grueso que el queratinizado y se compone sólo de tres capas:

- **Estrato basal**, que es una sola capa de células que se apoyan sobre la lámina basal.
- **Estrato espinoso**, que tiene varias células de espesor.
- **Estrato superficial**, que es la capa de células más superficial y que también se conoce como capa superficial de la mucosa.

Las células del epitelio de la mucosa son semejantes a las de la epidermis de la piel y comprenden queratinocitos, células de Langerhans, melanocitos y células de Merkel.

La lámina propia contiene vasos sanguíneos y nervios que envían terminaciones axónicas desnudas hacia los estratos más profundos del epitelio y hacia receptores sensoriales encapsulados en algunas papilas. El contraste pronunciado entre las papilas abundantes muy profundas de la mucosa alveolar y las papilas poco profundas en el resto de la mucosa de revestimiento permite la fácil identificación de las dos regiones diferentes en un corte histológico.

Bajo la mucosa de revestimiento hay una **submucosa** bien definida, excepto en la superficie ventral de la lengua. Esta capa contiene bandas amplias de fibras colágenas y elásticas que unen la mucosa al músculo subyacente; también contiene las múltiples glándulas salivales menores de los labios, la lengua y las mejillas. A veces hay **glándulas sebáceas** no asociadas con folículos pilosos en la submucosa justo al lado de los ángulos labiales y en las mejillas frente a los molares. Se ven a simple vista en la forma de pequeñas manchas blanquecinas que reciben el nombre de **gránulos de Fordyce**. La submucosa de toda la cavidad bucal posee los vasos sanguíneos y linfáticos y los nervios de calibre mayor que por ramificación formarán las redes neurovasculares subepiteliales de la lámina propia.

La **mucosa especializada** está asociada con la sensación del gusto y se halla restringida en la superficie dorsal de la lengua. Contiene papilas y **corpúsculos gustativos**, que están encargados de la generación de las sensaciones gustativas por estímulos químicos.

La mucosa bucal forma una importante barrera protectora entre el medio externo de la cavidad bucal y el medio interno de los tejidos circundantes. Es resistente a los gérmenes patógenos que se introducen en la cavidad bucal y a los microorganismos autóctonos que residen en ella en la forma de flora microbiana normal. Las células epiteliales, los neutrófilos migratorios y la saliva contribuyen al mantenimiento de la salud de la cavidad bucal y a la protección de la mucosa bucal contra las infecciones por bacterias, hongos y virus. Los mecanismos protectores incluyen varios péptidos antimicrobianos salivales, las defensinas b expresadas en el epitelio, las defensinas a expresadas en los neutrófilos y la inmunoglobulina A secretora (sIgA). Sin embargo, en las personas que padecen inmunodeficiencia o que están sometidas a tratamiento con antibióticos, en quienes el equilibrio entre los microorganismos patógenos y los mecanismos protectores se encuentra alterado, las infecciones bucales son bastante frecuentes.

■ LENGUA

La **lengua** es un órgano muscular que se proyecta dentro de la cavidad oral desde su superficie inferior. Los **músculos linguales** son tanto extrínsecos (con un punto de inserción fuera de la lengua) como intrínsecos (confinados por completo dentro del órgano, sin inserción externa). El músculo estriado de la lengua está organizado en fascículos que por lo general se disponen en tres planos más o menos perpendiculares entre sí. Esta distribución de las fibras musculares permite una enorme flexibilidad y precisión en los movimientos de la lengua, que son indispensables para el habla humana, así como para la digestión local y la deglución. Esta forma de organización muscular es exclusiva de la lengua, lo cual permite la fácil identificación de este tejido como músculo lingual. Entre los grupos de fibras musculares hay cantidades variables de tejido adiposo.

La **superficie dorsal de la lengua** está dividida anatómicamente por una depresión con forma de V, el **surco terminal**, en dos tercios anteriores y un tercio posterior (Fig. 16.3). El vértice de la V apunta hacia atrás y es el sitio donde está el **foramen ciego**, un resto embrionario del conducto tirogloso que, en los comienzos del desarrollo intrauterino, proliferó en profundidad desde el piso de la faringe para formar la glándula tiroides.

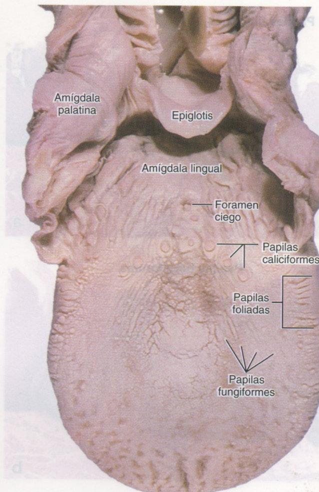


FIGURA **16.3** • **Lengua humana.** Las papilas caliciformes se disponen en una configuración en V que separa los dos tercios anteriores del tercio posterior de la lengua. Las papilas fungiformes y filiformes están en la parte anterior de la superficie lingual dorsal. El contorno irregular de la superficie del tercio posterior de la lengua se debe a las amígdalas linguales. Las amígdalas palatinas están en el límite entre la cavidad bucal y la faringe.

La superficie dorsal de la lengua está cubierta de papilas.

Numerosas irregularidades y sobreelevaciones de la mucosa llamadas **papilas linguales** cubren la superficie dorsal de la lengua por delante del surco terminal. Las papilas linguales y sus corpúsculos gustativos asociados constituyen la **mucosa especializada** de la cavidad bucal. Se describen cuatro tipos de papilas: filiformes, fungiformes, caliciformes y foliadas.

- Las **papilas filiformes** son las más pequeñas y las más abundantes en los seres humanos. Son proyecciones cónicas alargadas de tejido conjuntivo que están tapizadas por un epitelio estratificado plano muy queratinizado (Fig. 16.4a y Lámina 49, p. 558). Este epitelio no contiene corpúsculos gustativos; la función de estas papilas es sólo mecánica. Las papilas filiformes están distribuidas por toda la superficie dorsal anterior de la lengua y sus extremos libres apuntan hacia atrás. Parece que forman hileras que divergen a la derecha y a la izquierda de la línea media y que son paralelas a los dos brazos del surco terminal.
- Las **papilas fungiformes**, como su nombre lo indica, son proyecciones con forma de hongo o seta que están en la superficie dorsal de la lengua (Fig. 16.4b). Se proyectan más arriba que las papilas filiformes (entre las cuales están dispersas) y se ven a simple vista como pequeños puntos rojos (véase la Fig. 16.3 y la Lámina 50, p. 560). Tienen la tendencia a ser más abundantes cerca de la punta de la lengua. En el epitelio estratificado plano de la superficie dorsal de estas papilas hay **corpúsculos gustativos**.
- Las **papilas caliciformes** o **circunvaladas** son estructuras grandes, con forma de cúpula, que están en la mucosa justo por delante del surco terminal (véase la Fig. 16.3). La lengua humana posee entre 8 y 12 de estas papilas. Cada papila está rodeada por un surco profundo tapizado por epitelio estratificado plano que contiene corpúsculos gustativos abundantes (Fig. 16.4d). Los conductos excretores de las **glándulas salivales linguales (glándulas de von Ebner)** vacían la secreción serosa glandular en el fondo del surco que rodea las papilas caliciformes. Se supone que esta secreción expulsa el material acumulado en el surco para que los corpúsculos gustativos puedan responder con rapidez a estímulos nuevos.
- Las **papilas foliadas** consisten en crestas bajas paralelas separadas por hendiduras profundas de la mucosa (véase la Fig. 16.4c y la Lámina 50, p. 560), que están alineadas en ángulo recto con respecto al eje longitudinal de la lengua. Aparecen en los bordes laterales de la lengua. **En los ancianos las papilas foliadas pueden no ser reconocibles, mientras que en los jóvenes se descubren con facilidad en el tercio posterior del borde lateral de la lengua y contienen muchos corpúsculos gustativos en el epitelio de las paredes enfrentadas de las papilas contiguas (Fig. 16.4c). En las hendiduras desembocan pequeñas glándulas serosas. En algunos animales, como los conejos, las papilas foliadas son el sitio principal de congregación de los corpúsculos gustativos.**

La superficie dorsal de la base de la lengua exhibe sobreelevaciones redondeadas que señalan la presencia de las amígdalas linguales en la lámina propia (véase la Fig. 16.3).

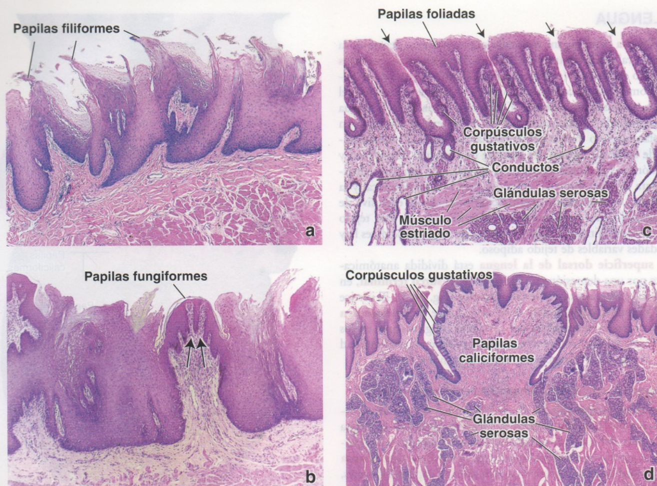


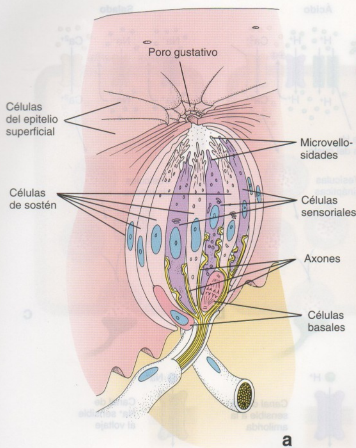
FIGURA 16.4 • **Papilas linguales. a.** Desde el punto de vista estructural, las papilas filiformes son proyecciones cónicas del epitelio que están curvadas hacia atrás. Estas papilas carecen de corpúsculos gustativos y están formadas por un epitelio estratificado plano queratinizado. 45 ×. **b.** Las papilas fungiformes son estructuras sobreelevadas y un poco redondeadas que se distribuyen entre las papilas filiformes. Un tejido conjuntivo muy vascularizado forma el centro de la papila y se proyecta contra la base del epitelio superficial, a la cual empuja. A causa de la penetración profunda del tejido conjuntivo en el epitelio (*flechas*) y de la gran delgadez de la superficie queratinizada, las papilas fungiformes aparecen como pequeños puntos rojos cuando el dorso de la lengua se inspecciona a simple vista. 45 ×. **c.** En un corte las papilas foliadas pueden distinguirse de las papilas fungiformes porque aparecen distribuidas en hileras y separadas por hendiduras profundas (*flechas*). Las papilas foliadas están revestidas por un epitelio estratificado plano no queratinizado y poseen corpúsculos gustativos abundantes en sus superficies laterales. El epitelio superficial libre de cada papila es grueso y varias papilas secundarias de tejido conjuntivo empujan su base. El tejido conjuntivo que hay dentro de las papilas foliadas y debajo de ellas contiene glándulas serosas (glándulas de von Ebner), cuyos conductos excretores desembocan en las hendiduras interpapilares. 45 ×. **d.** Las papilas caliciformes están revestidas por un epitelio estratificado plano que puede tener un poco de queratinización. Cada una de estas papilas está rodeada por un surco profundo. En las paredes papilares laterales hay muchos corpúsculos gustativos. La superficie dorsal de la papila caliciforme es lisa. El surco profundo que rodea estas papilas y la presencia de corpúsculos gustativos en las paredes laterales y no en la superficie libre son características que las distinguen de las papilas fungiformes. El tejido conjuntivo cercano a las papilas caliciformes también contiene muchas glándulas de tipo seroso que desembocan a través de conductos excretores en el fondo de los surcos que rodean estas papilas. 25 ×.

Los corpúsculos gustativos están en las papilas fungiformes, caliciformes y foliadas.

En los cortes histológicos los **corpúsculos gustativos** se ven como estructuras ovaladas pálidas que se extienden a través de todo el espesor del epitelio (Fig. 16.5). El orificio pequeño en la superficie epitelial a la altura del vértice del corpúsculo recibe el nombre de **poro gustativo**.

En los corpúsculos gustativos se encuentran tres tipos celulares principales:

- **Células neuroepiteliales (sensoriales)**, que son las más numerosas del receptor del gusto. Estas células alargadas se extienden desde la lámina basal del epitelio hasta el poro gustativo, a través del cual la superficie apical adelgazada de cada célula emite microvellosidades (véase la Fig. 16.5). Cerca de su superficie apical están unidas a las células vecinas, ya sean neuroepiteliales o de sostén, a través de *zonulae occludentes*. A la altura de su base forman una sinapsis con la prolongación aferente de neuronas sensitivas ubicadas en los núcleos encefálicos de los nervios **facial** (nervio craneal VII), **glosofaríngeo** (nervio craneal IX) y **neumogástrico** o **vago** (nervio craneal X). El tiempo de recambio de las células neuroepiteliales es de alrededor de 10 días.
- **Células de sostén**, que son menos abundantes. También son células alargadas que se extienden desde la lámina basal hasta el



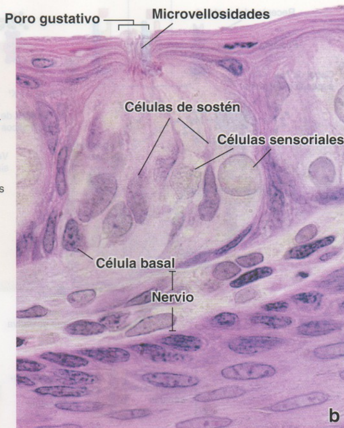


FIGURA 16.5 • **Diagrama y microfotografía de un corpúsculo gustativo. a.** En este diagrama de un corpúsculo gustativo se ilustran las células neuroepiteliales (sensoriales), las células de sostén y las células basales. Una de las células basales está en proceso de mitosis. Hay fibras nerviosas que establecen sinapsis con las células neuroepiteliales (basado en Warwick R, Williams PL. Gray's Anatomy. 35th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1973). **b.** Esta microfotografía muestra con gran aumento la organización de las células dentro del corpúsculo gustativo. Las células sensoriales y de sostén se extienden a través de todo el espesor del corpúsculo. La superficie apical de estas células posee microvellosidades. Las células basales están ubicadas en el fondo del receptor del gusto. Obsérvese que en el vértice del corpúsculo hay un orificio pequeño denominado poro gustativo. 640 ×.

poro gustativo. Al igual que las células neuroepiteliales, estas células exhiben microvellosidades en su superficie apical y poseen *zonulae occludentes* pero no establecen sinapsis con prolongaciones neuronales. El tiempo de recambio de las células de sostén también es de unos 10 días.

- **Células basales**, que son células pequeñas ubicadas en la porción basal del corpúsculo gustativo, cerca de la lámina basal. Son las células madre de los otros dos tipos celulares.

Además de estar asociados con las papilas linguales, los corpúsculos gustativos también aparecen en el arco palatogloso, en el paladar blando, en la superficie dorsal de la epiglotis y en la pared posterior de la faringe hasta el nivel del cartílago cricoides.

El gusto es un tipo de sensibilidad en la cual diversas sustancias químicas estimulan las células neuroepiteliales de los corpúsculos gustativos.

El **gusto** se clasifica como una sensibilidad por estímulos químicos en la cual sustancias diversas (**sustancias sápidas**, es decir sustancias con sabor) contenidas en los alimentos o las bebidas interaccionan con los receptores gustativos ubicados en la superficie apical de las células neuroepiteliales. Estas células reaccionan ante cinco estímulos básicos: **dulce**, **salado**, **amargo**, **ácido** y **umami** (que significa *sabroso*, en japonés). La acción molecular de las sustancias sápidas puede comprender la apertura y el pasaje a través de canales iónicos (p. ej., gustos salado y ácido), el cierre de canales iónicos (p. ej., gusto ácido) o la estimulación de un receptor del gusto acoplado a proteínas G específico (p. ej., gustos amargo, dulce y umami).

Las sustancias sápidas amargas, dulces y umami interaccionan con receptores del gusto acoplados a proteínas G que pertenecen a las familias T1R y T2R de receptores quimiosensoriales.

Los sabores amargo, dulce y umami son detectados por una gran variedad de proteínas receptoras codificadas por dos **genes de receptores del gusto (T1R y T2R)**. Todos sus productos se clasifican como **receptores del gusto acoplados a proteínas G**.

- El **sabor amargo** es detectado por unos 30 tipos diferentes de **receptores quimiosensoriales T2R**. Cada receptor es una proteína transmembrana individual acoplada a su propia **proteína G**. Luego de la activación del receptor por la sustancia sápida, la proteína G estimula la enzima fosfolipasa C, lo cual conduce a un aumento de la producción intracelular de **inositol 1,4,5-trifosfato (IP_3)**, una molécula segundo mensajero. El IP_3 a su vez

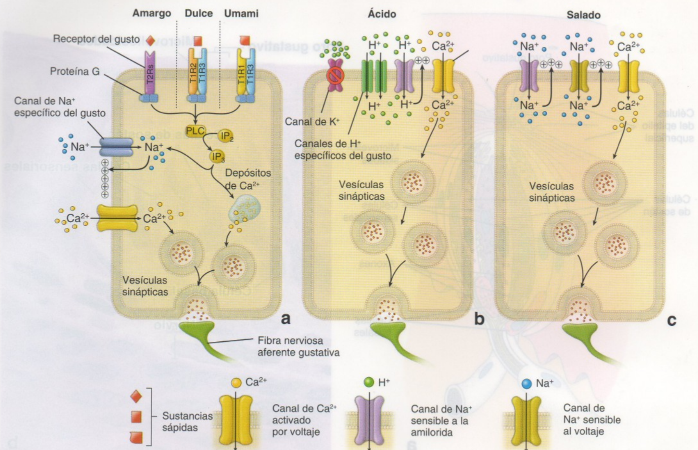


FIGURA 16.6 • **Diagrama de los receptores del gusto y su mecanismo de transmisión de señales. a.** Este diagrama muestra el mecanismo de transmisión de señales de los receptores del gusto amargo, dulce y umami en las células neuroepiteliales. Estas células expresan en forma selectiva sólo una clase de proteínas receptoras; por una cuestión didáctica los tres receptores se ilustran en la membrana celular apical. Para los detalles, véase el texto. PLC: fosfolipasa C, IP_2: inositol-1,4-difosfato, IP_3: inositol-1,4,5-trifosfato. **b.** El mecanismo de transmisión de señales en los estímulos ácidos es generado por H^+ (protones) que principalmente bloquean los canales de K^+. Los protones entran en la célula a través de canales de Na^+ sensibles a la amilorida y a través de canales de H^+ específicos del gusto (PKD1L3 y PKD2L1) que se expresan en forma exclusiva en las células que intervienen en la transducción del sabor ácido. **c.** El gusto salado proviene los de iones Na^+ que se introducen en las células neuroepiteliales a través de canales de Na^+ sensibles a la amilorida. El Na^+ intracelular causa una despolarización de la membrana y la activación de más canales de Na^+ y Ca^{2+} sensibles al voltaje. La liberación mediada por calcio de los neurotransmisores contenidos en las vesículas sinápticas resulta en la estimulación de la fibra nerviosa gustativa.

activa **canales de Na^+ específicos del gusto** que permiten la entrada de iones Na^+ y así se despolariza la célula neuroepitelial. La despolarización de la membrana plasmática determina la apertura de **canales de Ca^{2+} activados por voltaje** en las células neuroepiteliales. El aumento de la concentración de Ca^{2+} intracelular ya sea por la entrada en la célula de Ca^{2+} extracelular (el efecto de la despolarización) o por su liberación desde los depósitos intracelulares (por estimulación directa del IP_3) resulta en la liberación de moléculas de neurotransmisor, las cuales generan impulsos nerviosos a lo largo de las fibras nerviosas aferentes gustativas (Fig. 16.6a).

- Los receptores del **sabor dulce** también son receptores acoplados a proteínas G. A diferencia de los receptores del sabor amargo, los receptores del sabor dulce tienen dos subunidades proteicas, **T1R2** y **T1R3**. Las sustancias sápidas dulces unidas a estos receptores activan la misma cascada de reacciones de sistema de segundos mensajeros que los receptores del sabor amargo (véase la Fig. 16.6a).
- El **sabor umami** está vinculado con ciertos aminoácidos (p. ej., L-glutamato, aspartato y compuestos relacionados) y es común a los espárragos, los tomates, el queso y la carne. Los receptores del sabor umami son muy semejantes a los receptores del sabor dulce; también están compuestos por dos subunidades. Una subunidad, **T1R3**, es idéntica a la homónima del receptor del gusto dulce pero la segunda subunidad, formada por la proteína **T1R1**, es exclusiva de los receptores de sabor umami (véase la Fig. 16.6a). El proceso de transducción es idéntico al descrito antes para las vías del sabor amargo. El glutamato monosódico, que se añade a muchos alimentos para realzar su sabor (y el ingrediente principal de la salsa de soja) estimula los receptores de sabor umami.

El mecanismo de transducción puede ser semejante en varios sabores (p. ej., amargo o dulce) pero es importante recordar que las células neuroepiteliales sólo expresan selectivamente una clase de proteínas receptoras. Por consiguiente, los mensajes acerca de lo amargo o lo dulce de los alimentos ingeridos se transfieren al SNC a lo largo de fibras nerviosas diferentes.

Los iones sodio y los iones hidrógeno (protones), que son responsables de los sabores salado y ácido, respectivamente, actúan en forma directa sobre canales iónicos.

Los mecanismos de transmisión de señales en el caso de los sabores ácido o salado son semejantes a otros mecanismos de señalización hallados en las sinapsis y en las uniones neuromusculares.

- El **sabor ácido** es generado por los H^+ (protones) que se forman por la hidrólisis de los compuestos ácidos. El H^+ primero bloquea los **canales de K^+** que se encargan de generar el potencial de la membrana celular que causa su despolarización. Además, los H^+ entran en la célula a través de **canales de Na^+ sensibles a la amilorida** y a través de canales de especificación, llamados PKD1L3 y PKD2L1, que se encuentran en las células neuroepiteliales dedicadas en forma exclusiva a la transducción del sabor ácido. El ingreso de H^+ en la célula receptora activa los **canales de Ca^{2+} sensibles al voltaje**. La entrada del Ca^{2+} desencadena la migración de las vesículas sinápticas, su fusión con la membrana celular y la liberación de neurotransmisor, lo cual resulta en la generación de potenciales de acción en la fibra nerviosa sensitiva contigua (Fig. 16.6b).
- El **sabor salado** que es estimulado por la sal de mesa (NaCl) en esencia deriva del gusto de los iones sodio. El Na^+ entra en las células neuroepiteliales a través de los **canales de Na^+ sensibles a la amilorida** específicos (los mismos que intervienen en la transmisión del sabor ácido). Estos canales son diferentes de los canales de Na^+ sensibles al voltaje que generan potenciales de acción en las células nerviosas o musculares. La entrada del Na^+ en la célula receptora causa una despolarización de su membrana y la activación de más **canales de Na^+ sensibles al voltaje** y **canales de Ca^{2+} sensibles al voltaje**. Como se comentó antes, el ingreso del Ca^{2+} desencadena la migración de las vesículas sinápticas y la liberación del neurotransmisor contenido en ellas, lo cual produce la estimulación de las fibras nerviosas gustativas (Fig. 16.6c).

Algunas regiones de la lengua responden más a ciertos sabores que otras.

En general, los corpúsculos gustativos de la punta de la lengua detectan estímulos dulces, los que están ubicados justo a los lados y hacia atrás de la punta detectan los estímulos salados y los que están un poco más atrás y hacia los lados detectan los estímulos ácidos. Los corpúsculos gustativos de las papilas caliciformes detectan los estímulos amargos y umami. **Sin embargo, estudios con estimulación térmica de la lengua han demostrado que los mapas gustativos clásicos como el que se acaba de describir constituyen una simplificación exagerada de la distribución de los receptores del gusto. En toda la lengua hay sensibilidad para todas las calidades de sabores, pero algunas regiones efectivamente responden más a ciertos sabores que otras.**

Las amígdalas linguales son acumulaciones de tejido linfático que están ubicadas en la base de la lengua.

Las **amígdalas linguales** están situadas en la lámina propia de la raíz o base de la lengua, que está detrás del surco terminal (véase la Fig. 16.3). Estas amígdalas contienen tejido linfático difuso y nódulos linfáticos con centros germinativos. Se comentan con más detalle en el Capítulo 14, Sistema linfático.

Las amígdalas linguales suelen estar asociadas con invaginaciones epiteliales conocidas como criptas. Sin embargo, la estructura del epitelio puede ser difícil de distinguir a causa de la gran cantidad de linfocitos que normalmente lo invaden. Entre los nódulos, el epitelio lingual tiene las características del epitelio de la mucosa de revestimiento. Dentro de estas amígdalas a veces aparecen glándulas sali-

• RECUADRO 16.1 Correlación clínica: el fundamento genético del gusto

El sentido general del gusto y la capacidad de percibir sabores específicos están determinados genéticamente. Estudios en poblaciones grandes han permitido comprobar que la variación en el sentido del gusto es bastante frecuente. Alrededor del 25% de la población (que son las personas conocidas como **"hipergéusicas"**) posee más papilas linguales que la cantidad normal y una gran densidad de corpúsculos gustativos. Los sujetos poco comunes dentro de este grupo, como los catadores de vino, coñac, café o té, discriminan asombrosamente los sabores y tienen una memoria gustativa prodigiosa. Estas personas se caracterizan por su sensibilidad extrema a la sustancia química feniltiocarbamida (PTC) y su derivado, el 6-*N*-propiltiouracilo (PROP); típicamente perciben un sabor muy amargo cuando se coloca una gota de una solución de PTC/PROP en la punta de su lengua. En el otro extremo del espectro (alrededor del 25% de la población) están las personas conocidas como **"hipogéusicas"**, que tienen menos papilas linguales que la cantidad normal y muy poca densidad de corpúsculos gustativos. Cuando se someten a la prueba con la solución de PTC/PROP, estos sujetos no detectan su sabor amargo.

Muchos trastornos clínicos pueden afectar la percepción del gusto. Estos trastornos comprenden: lesiones en los nervios que transmiten la sensibilidad gustativa hacia el sistema nervioso central, inflamaciones de la cavidad bucal, trastornos de la mucosa (como la inflamación de la mucosa lingual inducida por radiación), deficiencias nutricionales, enfermedades endocrinas (como la diabetes mellitus, el hipogonadismo y el seudohipoparatiroidismo) y fluctuaciones hormonales durante la menstruación y el embarazo. Algunos trastornos genéticos infrecuentes también afectan la sensibilidad gustativa. La **disautonomía familiar del tipo I (síndrome de Riley-Day)** causa hipogeusia (disminución de la capacidad de percibir sensaciones gustativas) grave porque la persona carece de papilas fungiformes y de corpúsculos gustativos en su desarrollo embrionario. Esta neuropatía sensitiva y autónoma es un trastorno autosómico recesivo causado por una mutación en el gen DYS (también conocido como gen IKBKAP) ubicado en el cromosoma 9. Además de hipogeusia, estas personas tienen otros signos y síntomas relacionados con defectos embrionarios en los sistemas nerviosos periférico y autónomo, a saber: disminución de la producción de lágrimas, defectos de la termorregulación, hipotensión ortostática, sudoración excesiva, pérdida de la sensibilidad al dolor y a la temperatura y ausencia de reflejos. Para confirmar el diagnóstico de disautonomía familiar se ha desarrollado recientemente una prueba que detecta la mutación causal en el gen *DYS*.

vales linguales mucosas que pueden extenderse hacia el interior del tejido muscular de la base de la lengua.

La inervación compleja de la lengua está dada por nervios craneales y por el sistema nervioso autónomo.

- La **sensibilidad general** de los dos tercios anteriores de la lengua (por delante del surco terminal) es transmitida por la **rama mandibular del nervio trigémino** (nervio craneal V). La sensibilidad general del tercio posterior es transmitida por el **nervio glosofaríngeo** (nervio craneal IX) y el **nervio vago** (nervio craneal X).
- La **sensibilidad gustativa** es transmitida por la **cuerda del tímpano**, que es una rama del nervio facial (nervio craneal VII), por delante del surco terminal y por los **nervios glosofaríngeo** (nervio craneal IX) y **vago** (nervio craneal X) por detrás de este surco.
- La **inervación motora** para los músculos de la lengua está dada por el **nervio hipogloso** (nervio craneal XII).
- La inervación vascular y glandular de la lengua está a cargo de **nervios simpáticos** y **parasimpáticos**. Estos nervios inervan los vasos sanguíneos y las glándulas salivales linguales pequeñas. En la lengua con frecuencia se ven células ganglionares. Éstas son neuronas posganglionares parasimpáticas que inervan las glándulas salivales menores linguales. Los somas de las neuronas posganglionares simpáticas están en el ganglio cervical superior.

■ DIENTES Y SUS TEJIDOS DE SOSTÉN

Como componentes de la cavidad bucal, los **dientes** tienen gran importancia y son indispensables para el comienzo del proceso digestivo. Los dientes están incluidos y fijados en los procesos alveolares de los maxilares y de la mandíbula. En los niños hay un total de 20 **dientes deciduos** (o **primarios** o **de leche**) distribuidos de la manera siguiente en cada hemiarco dental:

- Un **incisivo medial (central)**, el primer diente que sufre erupción (en general en la mandíbula) más o menos a los 6 meses de edad (en algunos lactantes el primer diente puede no emerger hasta los 12 o 13 meses).
- Un **incisivo lateral**, que hace erupción alrededor de los 8 meses.
- Un **canino**, cuya erupción no ocurre hasta alrededor de los 15 meses.
- Dos **molares**. El primero hace erupción entre los 10 y los 19 meses, mientras que el segundo aparece entre los 20 y los 31 meses.

En un período de varios años, que suele comenzar más o menos a los 6 años y terminar alrededor de los 12 o 13, los dientes deciduos son reemplazados gradualmente por 32 **dientes permanentes (secundarios)** (Recuadro 16.2) que se distribuyen de la manera siguiente en cada hemiarco dental:

- Un **incisivo medial (central)**, que sufre erupción a los 7 u 8 años.
- Un **incisivo lateral**, que emerge entre los 8 y los 9 años.
- Un **canino**, cuya erupción ocurre entre los 10 y los 12 años.
- Dos **premolares**, que también emergen entre los 10 y los 12 años.
- Tres **molares**, que siguen un cronograma de erupción disímil. El primer molar suele aparecer a los 6 años; el segundo molar emerge en los comienzos de la adolescencia y el tercero **(muela del juicio)** recién lo hace al final de la adolescencia o ya pasados los 20 años.

• RECUADRO 16.2 Correlación clínica: clasificación de las denticiones permanente (secundaria) y decidua (primaria)

En la actualidad hay tres sistemas en uso para clasificar los dientes permanentes y deciduos (Fig. F16.2.1):

- ***Sistema de Palmer***, que era la notación más usada en todo el mundo. En este sistema se usan letras mayúsculas para los dientes deciduos y números arábigos para los dientes permanentes. Cada cuadrante en este sistema se designa con líneas verticales y horizontales que forman un ángulo: ┘ para el superior derecho (UR), └ para el superior izquierdo (UL), ┐ para el inferior derecho (LR) y ┌ para el inferior izquierdo (LL). Por ejemplo, los caninos permanentes reciben el número 3 en cada cuadrante y el cuadrante se designa con su marca en ángulo correspondiente.
- ***Sistema internacional***, que utiliza dos números arábigos para designar el diente individual. En este sistema el primer dígito indica la ubicación del diente en un cuadrante específico. Los cuadrantes de la dentición permanente se designan con los números 1 (superior derecho), 2 (superior izquierdo), 3 (inferior izquierdo) y 4 (inferior derecho); los de la dentición decidua son el 5 (superior derecho), el 6 (superior izquierdo), el 7 (inferior izquierdo) y el 8 (inferior derecho). El segundo dígito indica el diente individual que se numera comenzando desde la línea media. Por ejemplo, en este sistema los caninos permanentes reciben los números 13, 23, 33 y 43 y los caninos deciduos se designan con los números 53, 63, 73 y 83.
- ***Sistema norteamericano (universal)***, que es la notación más usada en Norteamérica. En este sistema, la dentición permanente se designa con números arábigos y la decidua con letras latinas mayúsculas. Para la dentición permanente la numeración comienza en el cuadrante superior derecho, donde el tercer molar recibe el número 1. La numeración sigue en forma consecutiva en todo el arco dental maxilar hasta el tercer molar izquierdo, al que se asigna el número 16. El diente número 17 es el tercer molar del cuadrante inferior izquierdo, que es el opuesto al diente número 16 en el arco dental mandibular. La numeración sigue en la mandíbula y termina con el diente número 32, que es el tercer molar inferior derecho. *En este sistema la suma de los números de dientes opuestos da 33.* Para la dentición decidua se sigue el mismo modelo pero se usan las letras del alfabeto desde la A hasta la T para designar los dientes individuales. Por consiguiente, en este sistema los caninos permanentes se designan con los números 6, 11, 22 y 27, mientras que a los caninos deciduos se les asignan las letras C, H, M y R.

Obsérvese también que en la Figura F16.2.1 las líneas rojas destacan la relación entre las denticiones decidua y permanente. La inspección del cuadro permite comprobar que los molares deciduos son reemplazados por premolares permanentes después de la exfoliación y que los molares permanentes no tienen precursores deciduos.

• RECUADRO 16.2 Correlación clínica: clasificación de las denticiones permanente (secundaria) y decidua (primaria) (Cont.)

Cuadrante superior derecho (UR) | Cuadrante superior izquierdo (UL)

Arcada maxilar — Dentición decidua

Segundo molar	Primer molar	Canino	Incisivo lateral	Incisivo medial	Incisivo medial	Incisivo lateral	Canino	Primer molar	Segundo molar
A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
55	54	53	52	51	61	62	63	64	65
E	D	C	B	A	A	B	C	D	E

Arcada maxilar — Dentición permanente

Tercer molar	Segundo molar	Primer molar	Segundo premolar	Primer premolar	Canino	Incisivo lateral	Incisivo medial	Incisivo medial	Incisivo lateral	Canino	Primer premolar	Segundo premolar	Primer molar	Segundo molar	Tercer molar
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8

Arcada mandibular — Dentición permanente

8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8
48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38
32	31	30	29	28	27	26	25	24	23	22	21	20	19	18	17
Tercer molar	Segundo molar	Primer molar	Segundo premolar	Primer premolar	Canino	Incisivo lateral	Incisivo medial	Incisivo medial	Incisivo lateral	Canino	Primer premolar	Segundo premolar	Primer molar	Segundo molar	Tercer molar

Arcada mandibular — Dentición decidua

E	D	C	B	A	A	B	C	D	E
85	84	83	82	81	71	72	73	74	75
T	S	R	Q	P	O	N	M	L	K
Segundo molar	Primer molar	Canino	Incisivo lateral	Incisivo medial	Incisivo medial	Incisivo lateral	Canino	Primer molar	Segundo molar

Cuadrante inferior derecho (LP) | Cuadrante inferior izquierdo (LL)

Color	Sistema
Amarillo	Sistema de Palmer
Rojo	Sistema internacional
Azul	Sistema Norteamericano (Universal)

FIGURA F16.2.1 • Clasificación de los dientes deciduos y permanentes. Los sistemas de clasificación de los dientes en uso son tres. En el *panel central* del diagrama se ilustran los dientes permanentes, mientras que en los *paneles superior e inferior* se muestran los dientes deciduos. La dentadura se divide en cuatro cuadrantes: superior izquierdo (UL), superior derecho (UR), inferior izquierdo (LL) e inferior derecho (LR). Cada cuadrante contiene 8 dientes permanentes o 5 dientes deciduos. En el sistema norteamericano (universal) (*en azul*), los dientes permanentes se designan con números arábigos. La numeración comienza con la muela de juicio (tercer molar) en el cuadrante superior izquierdo que recibe el número 1 y continúa sucesivamente con todos los dientes del maxilar hasta el diente número 16, que es el tercer molar superior izquierdo. La numeración sigue en la mandíbula, donde comienza con el tercer molar izquierdo que recibe el número 17 y termina con el tercer molar derecho designado con el número 32. En el sistema norteamericano, a cada diente deciduo se le asigna una letra mayúscula del alfabeto latino. El patrón es el mismo que el usado con los dientes permanentes, de modo que la designación comienza con el segundo molar superior derecho y termina con el segundo molar inferior derecho. En el sistema internacional (*en rojo*), también conocido como "sistema de dos dígitos", cada diente se designa con dos números. El primero indica el cuadrante de la dentadura, que recibe un número del 1 al 4 o del 5 al 8 asignado en el sentido de las agujas del reloj y se comienza desde el cuadrante superior derecho para los dientes permanentes o deciduos, respectivamente. El segundo número especifica los dientes individuales en cada cuadrante y se comienza desde la línea media, donde los incisivos mediales se designan con el número 1 y los terceros molares reciben el número 8. En el sistema de Palmer (*en amarillo*) la dentadura se divide en cuatro cuadrantes con una marca en ángulo recto. La línea vertical de la marca divide la dentadura en un lado derecho y un lado izquierdo y se comienza desde la línea media. La línea horizontal de la marca divide la dentadura en las partes superior e inferior para designar los dientes en los maxilares y en la mandíbula. En el sistema de Palmer los dientes permanentes se designan con números arábigos y se comienza desde la línea media. A los dientes deciduos se les asignan letras mayúsculas del alfabeto latino y también se comienza desde la línea media. Para designar un diente particular con el sistema de Palmer se necesitan dos líneas (vertical y horizontal) y el número correcto o la letra correcta (diseño del cuadro gentileza del Dr. Wade T. Schultz).

Los incisivos, los caninos y los premolares tienen una raíz única, no dividida, excepto por el primer premolar de los maxilares, que posee una raíz doble. Los molares tienen una raíz doble (mandíbula) o triple (maxilares) y, en raras ocasiones, cuádruple. A pesar de ello, todos los dientes poseen la misma estructura básica.

Los dientes están compuestos por varias capas de tejidos especializados.

Los dientes están formados por tres tejidos especializados:

- **Esmalte**, una capa delgada, dura y traslúcida de tejido mineralizado acelular que cubre la corona del diente.
- **Dentina**, el tejido dental más abundante; está situada debajo del esmalte en la corona y debajo del cemento en la raíz. Su estructura singular formada por túbulos y su composición bioquímica sustentan el esmalte, más rígido, y el cemento que cubren la superficie del diente.
- **Cemento**, una capa delgada, amarilla pálida, de tejido calcificado semejante al hueso, que cubre la dentina de la raíz del diente. El cemento es más blando y más permeable que la dentina y se elimina con facilidad por abrasión cuando la superficie de la raíz queda expuesta al medio ambiente de la cavidad bucal.

Esmalte

El esmalte es la sustancia más dura de todo el organismo; el 96 a 98% de su masa es hidroxiapatita cálcica.

El **esmalte** es un tejido mineralizado acelular que cubre la corona del diente. Una vez formado ya no se puede reemplazar. El esmalte es un tejido singular porque a diferencia del hueso, que se forma a partir de un tejido conjuntivo, consiste en un material mineralizado que deriva de un epitelio. El esmalte está más mineralizado y es más duro que cualquier otro tejido mineralizado del organismo; consiste en un 96 a 98% de hidroxiapatita cálcica. La parte del esmalte expuesta y visible fuera de la encía corresponde a la **corona clínica** del diente, mientras que la **corona anatómica** es toda la parte del diente cubierta por esmalte (una pequeña porción de ésta se halla oculta bajo la línea gingival). El espesor del esmalte varía en diferentes partes de la corona y puede alcanzar un máximo de 2,5 mm en las **cúspides** (superficies de corte y trituración) de algunos dientes. La capa de esmalte termina en el **cuello** o **región cervical** del diente, a la altura del **límite entre cemento y esmalte** (Fig. 16.7); así, la **raíz** dental está cubierta por el **cemento**, un material similar al hueso.

El esmalte está compuesto por los prismas del esmalte, que atraviesan todo el espesor de la capa del esmalte.

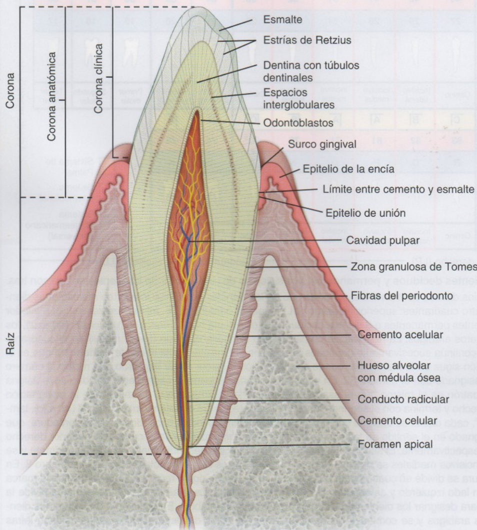


FIGURA 16.7 • **Diagrama de un corte de un diente incisivo y de las estructuras óseas y mucosas circundantes.** Los tres componentes mineralizados del diente son la dentina, el esmalte y el cemento. El núcleo blando central del diente es la pulpa. El periodonto (ligamento periodóntico, membrana periodóntica) contiene haces de fibras colágenas que fijan el diente al hueso alveolar que lo rodea. La corona clínica del diente es la porción que no está oculta por otros tejidos y por ende se puede ver dentro de la boca. La corona anatómica es toda la parte del diente que está cubierta por esmalte.

Los cristales de hidroxiapatita cálcica carbonatada no estequiométrica que componen el **esmalte** se organizan en la forma de **bastoncillos** o **prismas** que miden 4 μm de ancho por 8 μm de largo. Cada prisma se extiende a través de todo el espesor del esmalte desde la unión o conexión amelodentinaria hasta la superficie libre del diente. Cuando se examinan en un corte transversal con gran aumento se ven con la forma de un ojo de cerradura (Fig. 16.8); la parte dilatada o cabeza se orienta hacia la superficie y la cola lo hace hacia la profundidad en dirección a la raíz del diente. Los **cristales de hidroxiapatita** están orientados primariamente paralelos al eje mayor (longitudinal) de los prismas en la región de la cabeza, mientras que en la cola su orientación es más oblicua (Figs. 16.8 y 16.9). Los espacios limitados que hay entre los prismas también están ocupados por cristales. Las estriaciones visibles en los prismas del esmalte (líneas de contorno o estrías de Retzius) serían indicios del crecimiento rítmico del esmalte durante el desarrollo dental. En el esmalte de los dientes deciduos se ve una línea de hipomineralización más ancha. Esta línea, llamada línea neonatal, es producto de los cambios nutricionales que ocurren entre la vida prenatal y la vida posnatal.

Aunque el esmalte de un diente que ha hecho erupción carece de células y prolongaciones celulares, esto no significa que es un tejido estático. Sobre el esmalte actúan sustancias de la saliva, la secreción de las glándulas salivales, que son indispensables para su mantenimiento. Las sustancias que hay en la saliva y que ejercen algún efecto sobre los dientes comprenden enzimas digestivas, anticuerpos secretados y una gran variedad de componentes inorgánicos (minerales).

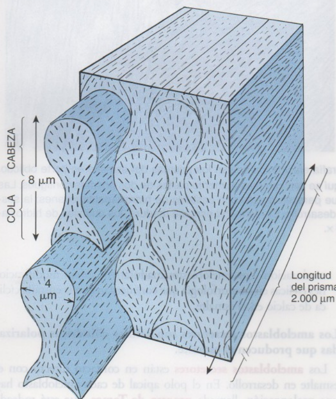


FIGURA 16.8 • Diagrama que ilustra la estructura y la organización básicas de los prismas del esmalte. El prisma o bastoncillo del esmalte es una estructura delgada que se extiende desde la unión o conexión amelodentinaria hasta la superficie libre del diente. Donde el esmalte es más grueso que en ningún otro sitio, o sea en el vértice de la corona, los prismas son los más largos que hay y miden hasta 2.000 μm de longitud. En el corte transversal los prismas tienen la forma de un ojo de cerradura. La parte dilatada, que recibe el nombre de cabeza, tiene una orientación hacia arriba, mientras que la porción angosta, llamada cola, está orientada hacia abajo. Dentro de la cabeza la mayoría de los cristales de hidroxiapatita tienen una disposición paralela al eje longitudinal del prisma. En la cola los cristales se orientan en forma más oblicua.

El esmalte maduro contiene muy poco material orgánico. A pesar de su dureza, el esmalte puede descalcificarse por la acción de las bacterias productoras de ácido que actúan sobre los alimentos atrapados sobre la superficie adamantina. Éste es el fundamento para la iniciación de las caries dentales. El flúor añadido al complejo de hidroxiapatita torna el esmalte más resistente a la desmineralización por ácido. El uso muy difundido del flúor en el agua potable, los dentífricos, los suplementos vitamínicos pediátricos y los enjuagues bucales reduce en forma significativa la incidencia de caries dentales.

El esmalte es producido por los ameloblastos del órgano del esmalte y la dentina por los odontoblastos (derivados de las crestas neurales) del mesénquima contiguo.

El **órgano del esmalte** es una formación epitelial que deriva de células ectodérmicas de la cavidad bucal embrionaria. El inicio del desarrollo dental está señalado por la proliferación del epitelio bucal para formar una banda de tejido muy celular con una configuración en herradura, la llamada lámina dental, en el mesénquima contiguo donde aparecerán los maxilares y la mandíbula. En el sitio de cada futuro diente hay una proliferación adicional de células originada en la lámina dental que produce un brote celular redondeado, uno para cada diente, que se proyecta dentro del tejido mesenquimático subyacente. Esta proliferación celular epitelial dentro del mesénquima, que corresponde a la denominada **etapa de yema** o **de brote**, representa el órgano del esmalte inicial (Fig. 16.10a). Gradualmente, la masa celular redondeada aumenta de tamaño y adquiere una concavidad en el lado opuesto al de su origen en la lámina dental. Ahora se dice que el órgano del esmalte está en la **etapa de casquete** o **de caperuza** (Fig. 16.10b). Su crecimiento y desarrollo ulteriores lo llevan a la **etapa de campana** (Fig. 16.10, c y d). En esta etapa el órgano del esmalte posee cuatro capas celulares identificables:

- **Epitelio externo del esmalte**, compuesto por una capa celular que forma la superficie convexa
- **Epitelio interno del esmalte**, compuesto por una capa celular que forma la superficie cóncava
- **Estrato intermedio**, una capa celular que aparece por dentro del epitelio interno del esmalte
- **Retículo estrellado**, compuesto por células que tienen aspecto estrellado y ocupan la porción interna del órgano del esmalte.

Los **preodontoblastos**, que derivan de la cresta neural y están alineados dentro de la "campana" contiguos a las células del epitelio interno del esmalte, adoptan una configuración cilíndrica y un aspecto de tipo epitelial. Se convertirán en los **odontoblastos** que forman la dentina del diente. Las células del epitelio interno del esmalte se convertirán en los **ameloblastos**. Tendrán a su cargo, junto con las células del estrato intermedio, la producción del esmalte. La lámina dental se degenera en las etapas iniciales, justo antes de la dentinogénesis y la amelogénesis, lo cual separa el primordio del diente en desarrollo de su sitio de origen.

El esmalte dental se forma por un proceso de biomineralización mediado por matriz que recibe el nombre de **amelogénesis**. Las etapas principales de la amelogénesis son:

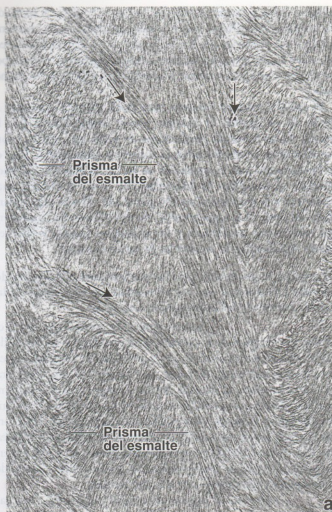




FIGURA 16.9 • **Estructura del esmalte joven. a.** En esta microfotografía electrónica se ven los prismas del esmalte en corte oblicuo. Las *flechas* señalan los límites entre prismas contiguos. 14.700 ×. **b.** Aquí se ven con más aumento partes de dos prismas contiguos. Las *flechas* marcan el límite entre los dos prismas. Las siluetas oscuras que parecen agujas son cristales de hidroxiapatita jóvenes; la sustancia que hay entre los cristales es la matriz orgánica del esmalte en desarrollo. Conforme el esmalte madura, los cristales de hidroxiapatita crecen y la mayor parte de la matriz orgánica se elimina. 60.000 ×.

- **Producción de la matriz** o **etapa secretora**. En la formación de los tejidos mineralizados del diente, la dentina se produce primero. Luego se deposita matriz adamantina (matriz del esmalte) mineralizada en forma parcial (Fig. 16.11) directamente sobre la superficie de la dentina aparecida antes. Las células que producen esta matriz orgánica de mineralización parcial se llaman **ameloblastos secretores**. Al igual que los osteoblastos en el tejido óseo, estas células sintetizan una matriz orgánica proteinácea con la participación del retículo endoplasmático rugoso (RER), el aparato de Golgi y gránulos de secreción. Los ameloblastos secretores continúan produciendo matriz adamantina hasta que se alcanza el espesor definitivo del futuro esmalte.
- **Maduración de la matriz**. La maduración de la matriz adamantina con mineralización parcial comprende la eliminación del material orgánico así como la aportación continua de calcio y fosfato al esmalte que madura. Las células que intervienen en esta segunda etapa de la formación del esmalte se denominan **ameloblastos madurativos**. Los ameloblastos madurativos son producto de la diferenciación de los ameloblastos secretores y su función primaria es la de un epitelio de transporte, es decir que regulan la entrada y la salida de sustancias del esmalte en proceso de maduración. Los ameloblastos madurativos sufren modificaciones cíclicas en su morfología que concuerdan con la entrada cíclica de calcio en el esmalte.

Los ameloblastos secretores son células cilíndricas polarizadas que producen el esmalte.

Los **ameloblastos secretores** están en contacto directo con el esmalte en desarrollo. En el polo apical de cada ameloblasto hay una prolongación, llamada **proceso de Tomes**, que está rodeada por la matriz del esmalte (Fig. 16.12). Un cúmulo de mitocondrias en la base de la célula es la causa de la eosinofilia de esta región en los cortes de parafina teñidos con hematoxilina y eosina (H-E) (Fig. 16.13). Junto a las mitocondrias está el núcleo; en la columna citoplasmática principal están el RER, el aparato de Golgi, los gránulos de secreción y otros componentes celulares. Hay complejos de unión tanto en el extremo celular apical como en el basal. Estos complejos mantienen la integridad y la orientación de los ameloblastos conforme se alejan de la conexión amelodentinaria. Los filamentos de actina fijados a estos complejos de unión participan en el desplazamiento del ameloblasto secretor por el esmalte en desarrollo. El prisma formado por el ameloblasto le sigue detrás. Así,

en el esmalte maduro, la dirección de los prismas es un registro de la trayectoria seguida antes por los ameloblastos secretores.

La superficie basal de los ameloblastos secretores es contigua a una capa de células del órgano del esmalte que recibe el nombre de **estrato intermedio** (véase la Fig. 16.10, b, c y g). La membrana plasmática de estas células, en especial a la altura de la base de los ameloblastos, contiene fosfatasa alcalina, que es una enzima activa en la calcificación. Las células del retículo estrellado son externas con respecto al estrato intermedio y están separadas de los vasos sanguíneos contiguos por una lámina basal.

Los ameloblastos madurativos transportan las sustancias necesarias para la maduración del esmalte.

La característica histológica que señala los ciclos de los **ameloblastos madurativos** es su borde estriado o festoneado (Fig. 16.14). Los ameloblastos madurativos con borde estriado ocupan alrededor del 70% de un ciclo específico y los que tienen la superficie lisa están en más o menos el 30% de un ciclo específico. Durante la maduración del esmalte no hay estrato intermedio; contiguas a los ameloblastos madurativos están las **células papilares** estrelladas.

Los ameloblastos madurativos y las células papilares contiguas se caracterizan por la presencia de mitocondrias abundantes. Esto indica una actividad celular que necesita gran cantidad de energía y es un reflejo de la función de los ameloblastos madurativos y de las células papilares contiguas como epitelio de transporte.

Avances recientes en la biología molecular de los productos génicos de los ameloblastos han permitido comprobar que la matriz del esmalte es muy heterogénea y que contiene proteínas codificadas por varios genes diferentes. Las proteínas principales en la matriz extracelular del esmalte en desarrollo son las siguientes:

- **Amelogeninas**, proteínas importantes para establecer y mantener el espaciado entre los prismas en las etapas iniciales del desarrollo del esmalte.
- **Ameloblastinas**, proteínas de señalización sintetizadas por los ameloblastos desde las etapas secretoras iniciales hasta las etapas madurativas finales. Su función no se conoce bien, pero su patrón evolutivo indica que las ameloblastinas desempeñan un papel mucho más amplio en la amelogénesis que las otras proteínas. Se cree que guían el proceso de mineralización del esmalte al controlar el alargamiento de los cristales de hidroxiapatita y que forman uniones entre cristales individuales.
- **Enamelinas**, proteínas distribuidas por toda la capa de esmalte. Estas proteínas sufren escisión proteolítica conforme el esmalte madura. Productos de esta escisión, de peso molecular bajo, se retienen en el esmalte maduro, con frecuencia situados en la superficie de los cristales de hidroxiapatita.
- **Tuftelinas**, las primeras proteínas detectadas que están cerca de la conexión amelodentinaria. Su índole ácida e insoluble contribuye a la nucleación de los cristales de hidroxiapatita. Las tuftelinas están en los **penachos adamantinos** y son la causa de su hipomineralización; es decir que los penachos adamantinos tienen un porcentaje mayor de material orgánico que el resto del esmalte maduro.

La maduración del esmalte en desarrollo produce su mineralización continua, de manera que éste se convierte en la sustancia más dura de todo el organismo. Las amelogeninas y las ameloblastinas se eliminan durante la maduración del esmalte. En consecuencia, el esmalte maduro contiene sólo enamelinas y tuftelinas. Los ameloblastos se degeneran una vez que el esmalte está completamente formado, más o menos para el momento en que el diente hace erupción a través de la encía.

Cemento

El cemento cubre la raíz del diente.

La **raíz** es la parte del diente que está insertada en su fosita o **alvéolo** en los huesos maxilares y en la mandíbula. El **cemento** es una capa delgada de material similar al hueso secretada por los **cementocitos**, que son células muy parecidas a los osteocitos. Al igual que el hueso, el 65% del cemento consiste en minerales. Las lagunas y los canalículos del cemento contienen los cementocitos y sus prolongaciones, respectivamente. Son semejantes a las estructuras del tejido óseo donde están situados los osteocitos y las prolongaciones osteocíticas.

A diferencia del hueso, el cemento es avascular. Además, los canalículos del cemento no forman una red anastomosada. En la superficie externa del cemento, junto al **periodonto**, hay una capa de **cementoblastos** (células que se parecen a los osteoblastos de la superficie del hueso en crecimiento).

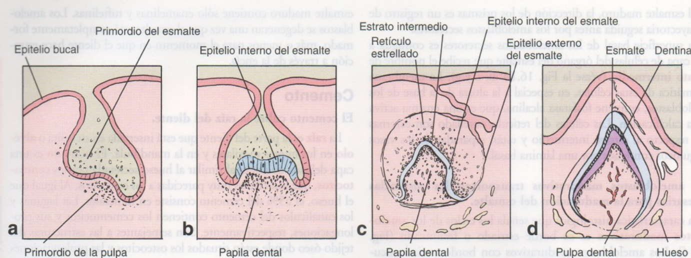
La mayor parte del periodonto está formada por **fibras colágenas** que se proyectan desde la matriz del cemento y se introducen en la matriz ósea de la pared alveolar. Estas fibras son otro ejemplo de **fibras de Sharpey** (Fig. 16.15). Además, el periodonto también contiene fibras elásticas. Este modo de fijación del diente a su alvéolo permite cierto grado de movimiento dental natural. También es el fundamento de los procedimientos de ortodoncia que se utilizan para enderezar los dientes y para reducir la mala oclusión de las superficies dentales de corte y trituración maxilares y mandibulares. Durante el movimiento dental correctivo, el hueso alveolar se resorbe y se resintetiza, lo cual no ocurre con el cemento.

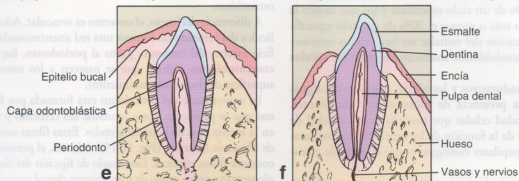
Dentina

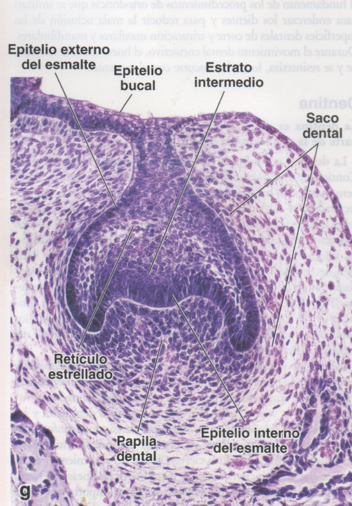
La dentina es un material calcificado que forma la mayor parte de la sustancia del diente.

La **dentina** es profunda con respecto al esmalte y al cemento. Contiene menos hidroxiapatita que el esmalte (alrededor del 70%) pero más que la hallada en el hueso y en el cemento. La dentina es secretada por los **odontoblastos** que forman una capa epitelial sobre la superficie dentinal interna, es decir, la superficie que está en contacto con la pulpa (Fig. 16.16). Al igual que los ameloblastos, los odontoblastos son células cilíndricas que contienen un RER bien desarrollado, un gran aparato de Golgi y otros orgánulos asociados con la síntesis y la secreción de grandes cantidades de proteína (Fig. 16.17). La superficie apical del odontoblasto está en contacto con la dentina en formación; complejos de unión entre los odontoblastos a esa altura separan el compartimiento dentinal del compartimiento pulpar.

La capa de odontoblastos retrocede a medida que se deposita la dentina pero deja en esta última las prolongaciones odontoblásticas (fibrillas de Tomes) dentro de conductos estrechos llamados **túbulos dentinales** (véase la Fig. 16.15). Los túbulos dentinales y las prolongaciones odontoblásticas continúan alargándose conforme la dentina sigue aumentando de espesor por crecimiento rítmico. El crecimiento rítmico produce ciertas "líneas de crecimiento" en la dentina (las líneas incrementales de von Ebner y las líneas de Owen, más gruesas) que señalan momentos evolutivos importantes como el nacimiento (**línea neonatal**) y el momento en el que sustancias


Primordio del esmalte
Epitelio bucal
Epitelio interno del esmalte
a
b
Primordio de la pulpa
Papila dental
Estrato intermedio
Epitelio interno del esmalte
Retículo estrellado
Epitelio externo del esmalte
Esmalte
Dentina
c
d
Papila dental
Pulpa dental
Hueso


Epitelio bucal
Capa odontoblástica
Periodonto
e
Esmalte
Dentina
Encía
Pulpa dental
Hueso
Vasos y nervios
f


Epitelio externo del esmalte
Epitelio bucal
Estrato intermedio
Saco dental
Retículo estrellado
Papila dental
Epitelio interno del esmalte
g

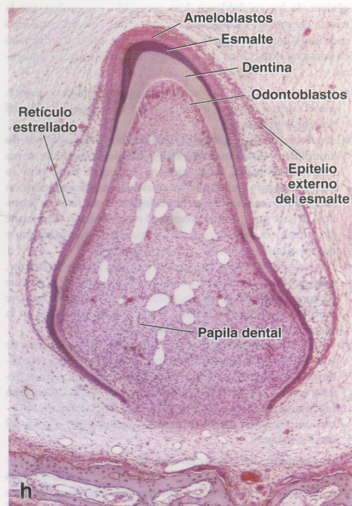

Ameloblastos
Esmalte
Dentina
Odontoblastos
Retículo estrellado
Epitelio externo del esmalte
Papila dental
h

FIGURA 16.11 • **Diagrama que ilustra las relaciones celulares durante la formación del esmalte.** En la etapa secretora inicial primero es producida la dentina por los odontoblastos. Luego los ameloblastos secretores depositan matriz de esmalte directamente sobre la superficie de la dentina formada antes. Los ameloblastos secretores siguen produciendo matriz hasta que se adquiere el espesor definitivo del esmalte maduro (Schour I. The neonatal line in the enamel and dentin of the human deciduous teeth and first permanent molar. JADA 1936; 23:1946. Copyright © 1936 American Dental Association. Todos los derechos reservados. Adaptado con autorización).

no habituales, como el plomo, se incorporan en el diente en desarrollo. El estudio de las líneas de crecimiento es de utilidad en medicina forense.

La **predentina** es la matriz orgánica recién sintetizada que está más cerca del cuerpo del odontoblasto y que todavía tiene que mineralizarse. Aunque los componentes proteicos de la matriz orgánica en su mayoría son similares a los que hay en el tejido óseo, la predentina contiene dos proteínas exclusivas:

- **Fosfoproteína de la dentina (DPP)**, una proteína fosforilada muy ácida, de 45 kDa, que tiene una abundancia de ácido aspártico y fosfoserina y fija una gran cantidad de calcio. La DPP participa en la iniciación de la mineralización y en el control del tamaño y la forma del mineral.
- **Sialoproteína de la dentina (DSP)**, un proteoglucano de 100 kDa que tiene mucho ácido aspártico, ácido glutámico, serina, glicina y condroitín 6-sulfato. La DSP también interviene en el proceso de mineralización.

Una característica no habitual de la secreción de colágeno e hidroxiapatita por los odontoblastos es la presencia, en vesículas del aparato de Golgi, de precursores filamentosos del colágeno ordenados en forma paralela entre sí. Gránulos pequeños que se supone que tienen calcio se adhieren a estos precursores para dar origen a las estructuras denominadas **cuerpos en ábaco** (Figs. 16.17 y 16.18). Los cuerpos en ábaco se van condensando a medida que maduran en gránulos de secreción.

La dentina es producida por los odontoblastos.

La **dentina** es el primer componente mineralizado que aparece en el diente. La dentina más externa, que se conoce como **dentina del manto**, es formada por células subodontoblásticas que producen haces pequeños de fibras colágenas (fibras de von Korff). Los odontoblastos se diferencian a partir de células en la periferia de la papila dental. Las células progenitoras tienen el aspecto de células mesenquimáticas típicas, o sea que poseen un citoplasma escaso. Durante su diferenciación en odontoblastos aumentan el volumen citoplasmático y los orgánulos característicos de las células sintetizadoras de colágeno. Las células forman una capa en la periferia de la papila dental y secretan la matriz orgánica de la dentina, o predentina, por su polo apical (el extremo celular opuesto al que está en contacto con la papila dental) (Fig. 16.19). Conforme aumenta

FIGURA 16.10 • **Diagrama y microfotografías de un diente en desarrollo. a.** En esta etapa de brote, el epitelio bucal prolifera en profundidad dentro del mesénquima subyacente y da origen al órgano del esmalte (primordio del esmalte). Las células mesenquimáticas contiguas al germen dental comienzan a diferenciarse y forman la papila dental que sobresale en el brote del diente. **b.** Germen dental en etapa de casquete. En esta etapa, las células ubicadas en la concavidad de la estructura en casquete se diferencian en células cilíndricas altas (ameloblastos) y forman el epitelio interno del esmalte. El mesénquima condensado (papila dental) empuja el epitelio interno del esmalte, que se invagina. La papila dental da origen a la dentina y a la pulpa. **c.** En este estado de campana, la conexión con el epitelio bucal casi ha desaparecido. El órgano del esmalte consiste en una capa fina de epitelio externo, un epitelio interno formado por ameloblastos, varias capas condensadas de células que forman el estrato intermedio y el retículo estrellado de células muy separadas entre sí. La papila dental empuja mucho el órgano del esmalte, o sea que este último se ve muy invaginado. **d.** En esta etapa de aposición de la dentina con el esmalte, el germen dental está completamente diferenciado y se ha independizado del epitelio bucal. Se ve con claridad la relación que hay entre los dos tejidos mineralizados de la corona del diente, es decir, el esmalte y la dentina. El mesénquima circundante se está convirtiendo en tejido óseo. **e.** En esta etapa de erupción dental, el vértice del diente emerge a través de la superficie del epitelio bucal. La capa de odontoblastos tapiza la cavidad pulpar. Obsérvese el periodonto ya desarrollado que fija la raíz del diente al hueso vecino. El vértice de la raíz todavía es muy amplio pero después de la erupción se tornará cada vez más estrecho. **f.** Etapa de diente funcional. Obsérvese la distribución del esmalte y la dentina. El diente está incluido en el hueso y la encía circundantes. **g.** En esta microfotografía de un diente en desarrollo en la etapa de casquete (comparable a la que se ilustra en **b**) se ve su conexión con el epitelio bucal. El órgano del esmalte tiene varios componentes: una capa simple de células cúbicas que forman el epitelio externo del esmalte, ameloblastos cilíndricos originados por diferenciación en el epitelio interno del esmalte, una capa de células contiguas a él que forman el estrato intermedio y el retículo estrellado que ocupa el resto de la estructura. El mesénquima de la papila dental ha proliferado y ha empujado el órgano del esmalte. En esta etapa el diente en formación está rodeado por un mesénquima condensado que se denomina saco dental y dará origen a las estructuras periodónticas. 300 ×. **h.** Esta microfotografía muestra la corona en desarrollo de un incisivo que está rodeada por el epitelio externo del esmalte y restos del retículo estrellado. Es comparable al dibujo que aparece en **d**. La capa de dentina subyacente que se tiñe con menos intensidad es un producto de los odontoblastos. Estos odontoblastos cilíndricos altos se han diferenciado a partir de células de la papila dental. La cavidad pulpar está ocupada por la pulpa dental y en el tejido pulpar hay vasos sanguíneos. 40. ×.

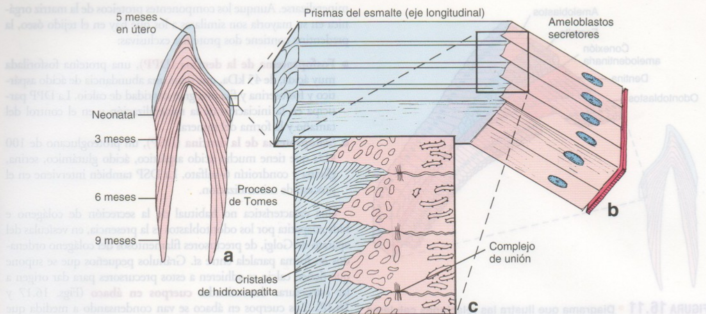


FIGURA 16.12 • Diagramas esquemáticos de un diente en formación que ilustran los detalles de la amelogénesis. a. En el esmalte se ilustran los prismas que se extienden desde la conexión amelodentinaria hasta la superficie libre del diente. Aunque el esmalte está formado en todo su espesor, la dentina todavía no tiene su espesor definitivo. Las líneas de contorno en la dentina indican el grado de desarrollo dentinal alcanzado en un momento determinado, como se señala en la ilustración. Obsérvese que la cavidad pulpar central del diente se torna cada vez más pequeña a medida que se desarrolla la dentina (basado en Schour I, Massler M. The neonatal line in the enamel and dentin of the human deciduous teeth and first permanent molar. J Am Dent Assoc 1936; 23:1948). **b.** Durante la amelogénesis, la formación del esmalte es influida por el trayecto de los ameloblastos. El prisma producido por el ameloblasto se forma tras la célula. Por consiguiente, en el esmalte maduro la dirección del prisma es un testimonio del trayecto seguido antes por el ameloblasto secretor. **c.** En el polo apical de los ameloblastos secretores están los procesos de Tomes rodeados por el esmalte en desarrollo. En la región apical de las células también hay complejos de unión. Obsérvense las numerosas vesículas de secreción con material de matriz en el citoplasma de los procesos de Tomes.

el espesor de la predentina, los odontoblastos se mueven o son desplazados hacia el centro del diente (véase la Fig. 16.12). Una onda de mineralización sigue a los odontoblastos en retroceso y convierte la predentina en dentina. A medida que las células se desplazan hacia el centro, las prolongaciones odontoblásticas se alargan; las más largas quedan rodeadas por la dentina mineralizada. En la dentina neoformada, la pared del túbulo dentinal consiste simplemente en los bordes de la matriz mineralizada. Con el tiempo, la dentina que delimita el túbulo dentinal sufre una mineralización mayor; esta vaina más mineralizada se conoce como **dentina peritubular**. El resto de la dentina recibe el nombre de **dentina intertubular**.

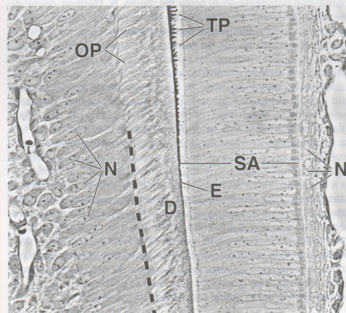


FIGURA 16.13 • Células del órgano del esmalte y odontoblastos en un diente en desarrollo. En esta microfotografía de un corte grueso sin teñir de material incluido en plástico visto con el microscopio de contraste de fase aparecen células del órgano del esmalte y odontoblastos que han comenzado a producir esmalte (*E*) y dentina (*D*), respectivamente. El esmalte joven es depositado por los ameloblastos secretores (*SA*) sobre la dentina formada antes. En la fotografía el esmalte se ve oscuro. En la parte superior de la imagen la superficie del esmalte exhibe un modelo en empalizada característico a causa del contraste pronunciado entre los procesos de Tomes pálidos de los ameloblastos secretores (*TP*) y la matriz adamantina joven oscura que rodea parcialmente las prolongaciones celulares. Los núcleos (*N*) que se ven a la derecha de la imagen pertenecen a células del estrato intermedio. Los núcleos (*N*) de la izquierda pertenecen a odontoblastos y están ubicados en la parte basal de las células. El citoplasma apical de los odontoblastos se extiende hasta la *línea de guiones.* Desde aquí parten prolongaciones citoplasmáticas (*OP*) que se extienden dentro de la dentina. 85 ×.

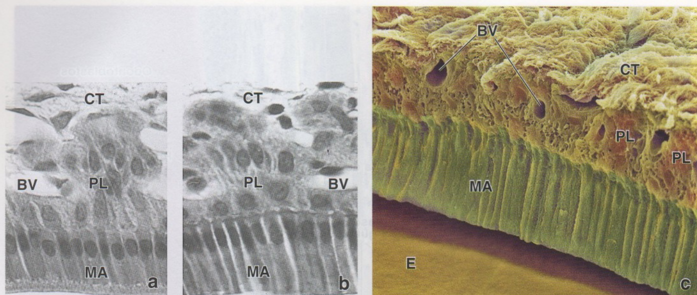


FIGURA 16.14 • **Ameloblastos en diferentes etapas de maduración. a.** En esta microfotografía en blanco y negro de un corte teñido con H-E se ven ameloblastos madurativos (*MA*) en tejido desmineralizado. El esmalte en proceso de maduración se perdió durante la técnica histológica y el espacio que hay debajo de los ameloblastos, donde antes estaba el esmalte, aparece vacío. Los ameloblastos madurativos con borde estriado totalizan el 80% de la población celular en la zona de maduración. *BV,* vasos sanguíneos; *CT,* tejido conjuntivo; *PL,* capa papilar. 650 ×. **b.** Esta microfotografía muestra ameloblastos madurativos de superficie lisa (*MA*), que forman el 20% de la población celular en la zona de maduración. A la altura del polo basal de los ameloblastos están las células de la capa papilar (*PL*). Durante esta etapa de maduración de los ameloblastos ya no hay una capa de estrato intermedio. 650 ×. **c.** Microfotografía electrónica de barrido coloreada de un preparado de criofractura de un diente que muestra una capa de ameloblastos madurativos de superficie lisa (*MA*) (*en verde*) en la superficie del esmalte (*en naranja*). Durante la técnica histológica las superficies apicales de los ameloblastos se desprendieron del esmalte. La superficie basal de los ameloblastos está adherida al tejido conjuntivo (*CT*) provisto de vasos sanguíneos. 1.300 × (parte **c** de SPL / Photo Researchers, Inc. Reproducida con autorización).

Pulpa dental y cavidad pulpar central (cámara pulpar)

La cavidad pulpar del diente es un compartimiento de tejido conjuntivo limitado por la dentina.

La **cavidad pulpar central** es el espacio dentro de un diente que está ocupado por la **pulpa dental**, un tejido conjuntivo laxo con una vascularización extensa e inervado por nervios abundantes. La cavidad pulpar adopta la forma general del diente. Los vasos sanguíneos y los nervios entran en la cavidad pulpar por el extremo o vértice (ápex) de la raíz a través del **foramen apical** (las designaciones *ápex* y *apical* en este contexto se refieren sólo al extremo angostado de la raíz del diente y no a una superficie luminal [apical] como se utiliza en la descripción de las células de los epitelios secretores y absortivos).

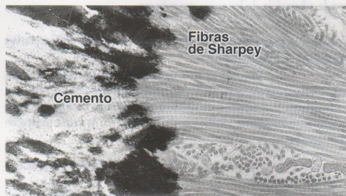


FIGURA 16.15 • **Microfotografía electrónica de fibras de Sharpey.** Las fibras de Sharpey, que consisten en fibrillas colágenas, se extienden desde el periodonto (*derecha*) hasta el cemento. Dentro del cemento las fibras de Sharpey están mineralizadas, mientras que dentro del periodonto no lo están. 13.000 ×.

Los vasos sanguíneos y los nervios se extienden hasta la corona del diente donde forman redes vasculares y nerviosas debajo de la capa de odontoblastos y dentro de ella. Algunas fibras nerviosas desnudas también se introducen en las porciones proximales de los túbulos dentinales y entran en contacto con las prolongaciones odontoblásticas. Se cree que las prolongaciones odontoblásticas tienen una función transductora al transmitir estímulos desde la superficie del diente hasta los nervios de la pulpa dental. En los dientes con más de una cúspide, los **cuernos pulpares**, que contienen una gran cantidad de fibras nerviosas, se extienden dentro de las cúspides. Más de estas fibras se extienden en los túbulos dentinales que en otros sitios. Dado que la dentina continúa secretándose durante toda la vida, la cavidad pulpar disminuye su volumen según pasan los años.

Tejidos de sostén de los dientes

Los tejidos de sostén de los dientes comprenden el hueso alveolar de los procesos alveolares de los maxilares y de la mandíbula, el periodonto y la encía.

Los procesos alveolares de los maxilares y de la mandíbula contienen las fositas o alvéolos para las raíces dentales.

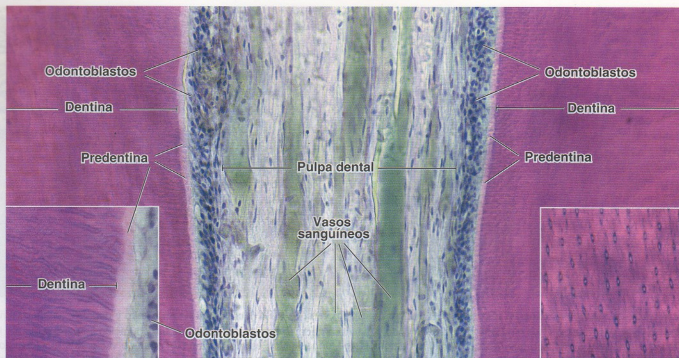


FIGURA 16.16 • **Pulpa dental y estructura de la dentina.** En esta microfotografía de un diente descalcificado se ve la pulpa dental ubicada en el centro y rodeada por dentina a ambos lados. La pulpa dental es un núcleo de tejido blando que parece tejido conjuntivo embrionario, incluso en el adulto, y contiene vasos sanguíneos y nervios. En la dentina están las prolongaciones citoplasmáticas de los odontoblastos dentro de los túbulos dentinales. Estas prolongaciones se extienden hasta la conexión amelodentinaria. Los cuerpos celulares de los odontoblastos están contiguos a la dentina no mineralizada, llamada predentina. 120 ×. **Detalle izquierdo.** Corte longitudinal de los túbulos dentinales. 240 ×. **Detalle derecho.** Corte transversal de los túbulos dentinales. El contorno oscuro de los túbulos dentinales, como se ve en ambos detalles, corresponde a la dentina peritubular, que es la parte más mineralizada de la dentina. 240 ×.

El **hueso alveolar propiamente dicho**, una capa delgada de hueso compacto, forma la pared del alvéolo (véase la Fig. 16.7) y es el hueso al cual se fija el periodonto. El resto del proceso alveolar consiste en tejido óseo de sostén.

La superficie del hueso alveolar propiamente dicho suele exhibir regiones de resorción ósea y de depósito de tejido óseo, en particular cuando un diente está experimentando movimiento (Fig. 16.20). La enfermedad periodontal suele conducir a una destrucción del hueso alveolar, al igual que ocurre cuando hay falta de oclusión funcional de un diente con su oponente normal.

El **periodonto** es el tejido conjuntivo fibroso que une el diente al hueso contiguo. También recibe el nombre de **ligamento periodóntico** o **membrana periodóntica** pero ninguno de los términos describe su estructura y su función en forma adecuada. El **periodonto** interviene en lo siguiente:

- Adhesión (fijación) dental
- Sostén dental
- Remodelación ósea (durante el movimiento de un diente)
- Propiocepción
- Erupción dental.

Un corte histológico del periodonto permite comprobar que contiene regiones de tejido conjuntivo denso y de tejido conjuntivo laxo. En el conjuntivo denso hay fibras colágenas y fibroblastos alargados paralelos al eje longitudinal de las fibras. Se cree que los fibroblastos avanzan y retroceden y dejan detrás una estela de fibras colágenas. Los fibroblastos periodónticos también contienen fibrillas colágenas fagocitadas que son digeridas por las enzimas hidrolíticas de los lisosomas citoplasmáticos. Estas observaciones indican que los fibroblastos no sólo producen las fibrillas colágenas sino que también las reabsorben, de manera que se ajustan continuamente a las exigencias del estrés y el movimiento dentales.

En el tejido conjuntivo laxo del periodonto hay vasos sanguíneos y terminaciones nerviosas. Además de fibroblastos y fibras colágenas finas, el periodonto también contiene **fibras de oxitalán**, finas y de disposición longitudinal. Estas fibras se hallan unidas al hueso o al cemento en cada extremo. Algunas parece que están asociadas con la adventicia de los vasos sanguíneos.

La encía es una parte de la mucosa bucal que se adhiere a los dientes y al hueso alveolar.

La **encía** (lat. *gingiva*) es una parte especializada de la mucosa bucal que rodea el cuello de los dientes. Está adherida con firmeza a los dientes y al tejido óseo alveolar subyacente. La Figura 16.20 presenta un diagrama idealizado de la encía. En la encía se describen dos partes:

- **Mucosa gingival**, que es un sinónimo de la mucosa masticatoria ya comentada.
- **Epitelio de fijación** o **epitelio de unión**, que se adhiere firmemente al diente. Este epitelio secreta un material de tipo lámina basal que se adhiere con firmeza a la superficie dental. Las células luego se fijan a este material por medio de hemidesmosomas. La lámina basal y los hemidesmosomas en conjunto se conocen como **fijación epitelial**. **En los sujetos jóvenes esta fijación se**

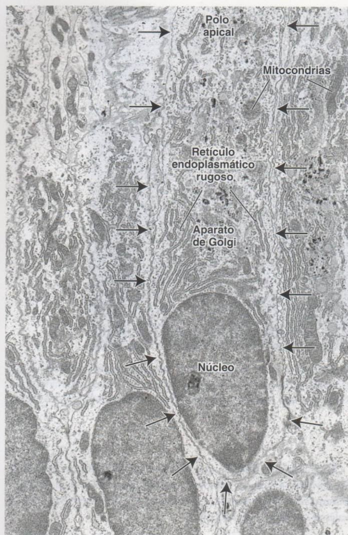


FIGURA 16.17 • Microfotografía electrónica de odontoblastos. La membrana plasmática de un odontoblasto se ha señalado con *flechas*. La célula contiene una cantidad abundante de retículo endoplasmático rugoso y un gran aparato de Golgi. Las prolongaciones odontoblásticas no aparecen en la imagen; una prolongación se extiende desde el polo apical de cada célula (más allá del borde superior de la imagen). Las siluetas electrodensas en la región del aparato de Golgi son los cuerpos en ábaco. El tejido se trató con piroantimonato que forma un precipitado muy oscuro con el calcio. 12.000 ×.

realiza sobre el esmalte; en las personas mayores, en quienes la erupción dental pasiva y el retroceso gingival exponen las raíces, la fijación ocurre sobre el cemento.

Por encima de la fijación epitelial al diente, una hendidura poco profunda llamada **surco gingival** está tapizada por el **epitelio crevicular** o **epitelio del surco**, que es continuo con el epitelio de fijación.

■ GLÁNDULAS SALIVALES

Las glándulas salivales mayores son órganos pares con conductos excretores largos que desembocan en la cavidad bucal.

Las **glándulas salivales mayores**, como ya se mencionó, son la parótida, la submandibular y la sublingual, y todas consisten en órganos pares. Las glándulas parótidas y submandibulares en realidad están ubicadas fuera de la cavidad bucal y su secreción la alcanza a través de conductos largos. La **glándula parótida** es subcutánea y está situada por debajo y por delante del oído externo en el espacio que hay entre la rama de la mandíbula y la apófisis estiloides del hueso temporal. La **glándula submandibular** se encuentra bajo el piso de la boca en el llamado triángulo submandibular del cuello. La **glándula sublingual** está ubicada en el piso de la boca por delante de la glándula submandibular.

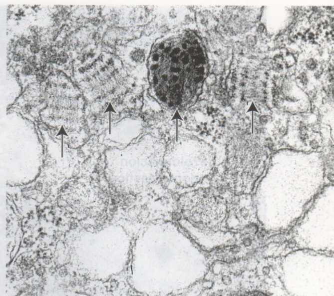


FIGURA 16.18 • Aparato de Golgi en un odontoblasto. Esta microfotografía electrónica muestra una región del aparato de Golgi que posee muchas vesículas de gran tamaño. Obsérvense los cuerpos en ábaco (*flechas*) que contienen filamentos paralelos tachonados de gránulos. 52.000 ×.

Las **glándulas salivales menores** están en la submucosa de las diferentes partes de la cavidad bucal y comprenden las **glándulas linguales**, **labiales**, **bucales**, **molares** y **palatinas**.

Todas las glándulas salivales se originan a partir del epitelio bucal embrionario. Al principio, la glándula adopta la forma de un cordón celular macizo que prolifera hacia el interior del mesénquima. La proliferación de las células epiteliales al final produce cordones muy ramificados con extremos dilatados o bulbosos. La degeneración de las células más internas de los cordones y de los extremos dilatados determina que éstos se canalicen. Así, los cordones se convierten en conductos excretores y los extremos bulbosos dan origen a los **adenómeros glandulares**.

Adenómeros glandulares

Los adenómeros o porciones secretoras se organizan en lobulillos.

Las glándulas salivales mayores están rodeadas por una cápsula de tejido conjuntivo de densidad moderada de la cual parten tabiques que dividen el parénquima glandular en lóbulos y lobulillos. Los tabiques contienen los vasos sanguíneos de calibre mayor y los conductos excretores más grandes. El tejido conjuntivo asociado con los grupos de adenómeros se mezcla imperceptiblemente con el tejido conjuntivo laxo circundante. Las glándulas salivales menores no tienen una cápsula.

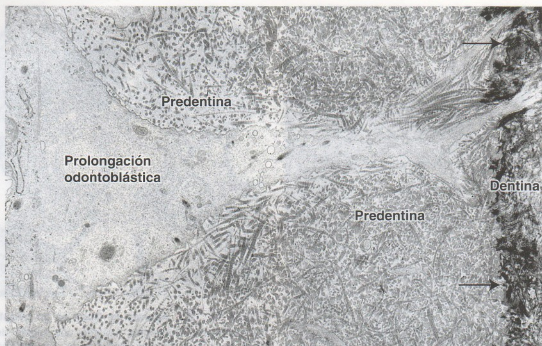


FIGURA 16.19 • **Prolongación de un odontoblasto joven.** Esta microfotografía electrónica muestra una prolongación odontoblástica que se introduce en un túbulo dentinal. La prolongación se extiende dentro de la predentina y luego de atravesar el frente de mineralización (*flechas*) se introduce en la dentina. Las fibrillas colágenas de la predentina son más finas que las fibrillas más gruesas y más maduras del frente de mineralización y más allá de él. 34.000 ×.

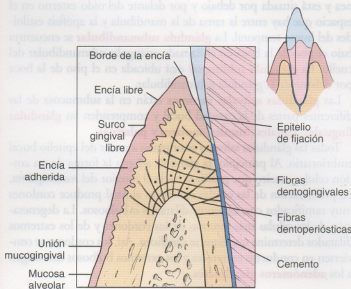


FIGURA 16.20 • **Diagrama esquemático de la encía.** Este diagrama esquemático de la encía corresponde a la región contenida dentro del *rectángulo* en el minidiagrama de orientación. El epitelio gingival está adherido al esmalte del diente. Aquí, la unión entre el epitelio y el tejido conjuntivo es uniforme. En otros sitios el epitelio gingival se encuentra profundamente indentado por papilas de tejido conjuntivo y la unión entre ambos es irregular. Las *líneas negras* representan fibras colágenas del cemento del diente y de la cresta del hueso alveolar que se extienden hacia el epitelio gingival. Obsérvense las papilas poco profundas en la mucosa de revestimiento (mucosa alveolar) que ofrecen un gran contraste con las de la encía.

En el tejido conjuntivo que rodea los adenómeros de las glándulas salivales mayores y menores hay una abundancia de linfocitos y plasmocitos. Su importancia en la secreción de los anticuerpos salivales se comenta más adelante.

Los adenómeros son de tres tipos: serosos, mucosos y mixtos.

La unidad funcional básica de las glándulas salivales, la **sialona**, consiste en el adenómero, llamado **ácino**, y los distintos segmentos de la vía de excreción (conducto intercalar, conducto estriado y conducto excretor mayor) (Fig. 16.21). El **ácino** es un saco ciego compuesto por células secretoras. El término *ácino* [lat. *uva*] designa la unidad secretora de las glándulas salivales. Los ácinos de las glándulas salivales contienen **células serosas** (secretoras de proteínas), **células mucosas** (secretoras de mucina) o ambas. La frecuencia relativa de los tres tipos de ácinos es una característica importante por la cual se distinguen las glándulas salivales mayores. Los tres tipos de ácinos son:

- **Ácinos serosos**, que sólo contienen células serosas y en general son esferoidales.
- **Ácinos mucosos**, que sólo poseen células mucosas y suelen ser más tubulares.
- **Ácinos mixtos**, que tienen tanto células serosas como células mucosas. En los preparados de rutina teñidos con H-E, los ácinos mucosos tienen un casquete de células serosas que se cree que secretan su producto hacia el espacio intercelular tortuoso que hay entre las células mucosas. A causa de su aspecto en los cortes histológicos, estos casquetes reciben el nombre de **semilunas serosas**.

Las semilunas serosas son artefactos del método de fijación tradicional.

• RECUADRO 16.3 Correlación clínica: caries dentales

La **caries dental** es una enfermedad microbiana infecciosa de los dientes, cuya consecuencia es la destrucción de los tejidos calcificados afectados, o sea el esmalte, la dentina y el cemento. Las lesiones de la caries suelen ocurrir bajo masas de colonias bacterianas conocidas como "placa dental." El inicio de la caries dental está asociado primariamente con colonias bacterianas de *Streptococcus mutans*, mientras que los lactobacilos se asocian con la progresión activa de la enfermedad. Estas colonias bacterianas metabolizan hidratos de carbono y producen un ambiente ácido que desmineraliza la estructura dental subyacente. La ingestión frecuente de sacarosa tiene una asociación estrecha con el desarrollo de estas colonias bacterianas acidógenas.

Cantidades mínimas de flúor, de fuentes como el agua potable (0,5 a 1,0 ppm es lo óptimo), los dentífricos e incluso la dieta, pueden mejorar la resistencia a los efectos de las bacterias cariógenas. El flúor mejora la resistencia de la estructura dental al ácido, actúa como un agente antimicrobiano y promueve la remineralización de las lesiones cariosas pequeñas. La resistencia a la degradación ácida del esmalte se facilita por la sustitución de los iones hidroxilo por iones fluoruro en los cristales de hidroxiapatita. Esto disminuye la solubilidad de los cristales adamantinos en el ácido.

El tratamiento de las lesiones cavitadas o caries dentales (Fig. F16.3.1) comprende la excavación del tejido dental infectado y su reemplazo con materiales artificiales como amalgamas, resinas compuestas (composite) y cementos de ionómeros vítreos. La invasión microbiana de la estructura dental puede alcanzar la "pulpa" del diente y despertar una respuesta inflamatoria. En este caso en general se recomienda el tratamiento ortodóncico ("tratamiento de conducto") con la colocación ulterior de una corona para añadir fuerza a la estructura dental coronal afectada.

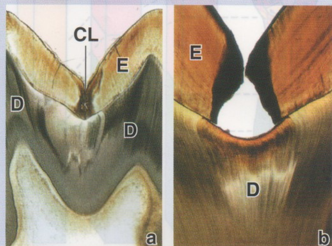


FIGURA F16.3.1 • **Microfotografía de caries. a.** Microfotografía de un diente preparado por el método de desgaste en el que se ve una lesión de caries (*CL*) que ha perforado todo el espesor del esmalte (*E*) y se ha diseminado lateralmente a la altura de la conexión amelodentinaria. *D*, dentina. **b.** Aquí la lesión está más avanzada. El esmalte fue socavado y debilitado, por lo que se fracturó y se produjo una cavidad. En este momento las bacterias pueden invadir y avanzar por los túbulos dentinales expuestos, lo cual causa focos de licuefacción destructiva en la dentina (*D*) y en última instancia la exposición de la pulpa. 15 × (Eveson JW, Scully C. Colour Atlas of Oral Pathology. London: Times Mirror International Publishers; 1995).

Como ya se mencionó, cada ácino mixto, como los hallados en las glándulas submandibulares y sublinguales, contiene células serosas y mucosas. En los preparados de rutina para las microscopias óptica y electrónica, las células serosas tradicionalmente se consideraron las estructuras que forman la **semiluna**. Estudios recientes con el microscopio electrónico contradicen esta interpretación clásica de la semiluna serosa. El enfriamiento rápido del tejido en nitrógeno líquido como parte de una congelación-sustitución con tetróxido de osmio en acetona fría permite comprobar que tanto las células mucosas como las células serosas están alineadas en la misma hilera para rodear la luz del ácino secretor y no hay semiluna serosa. En los cortes de la misma muestra realizados con el método convencional se ven **células mucosas** tumefactas con gránulos de secreción agrandados. Las células serosas forman semilunas típicas y están situadas en la región periférica del ácino, pero tienen delgadas prolongaciones citoplasmáticas interpuestas entre las células mucosas. Estos hallazgos indican que la semiluna que se ve con el microscopio óptico o el microscopio electrónico es un **artefacto del método de fijación convencional** (Fig. 16.22). El proceso de la formación de las semilunas se explica por la expansión del mucinógeno, un componente principal de los gránulos de secreción de las células mucosecretantes, durante la fijación en los medios habituales. Esta expansión aumenta el volumen de las células mucosas y desplaza las células serosas de su posición original, con lo cual se crea la imagen semilunar. Un fenómeno semejante se ve a veces en la mucosa intestinal, donde las células caliciformes tumefactas desplazan las células absortivas contiguas.

Las células serosas son células secretoras de proteínas.

Las **células serosas** tienen forma de pirámide, con una superficie basal bastante amplia que está en contacto con la lámina basal y una superficie apical reducida que da a la luz del ácino. Contienen una gran cantidad de RER, ribosomas libres, un aparato de Golgi prominente y muchos gránulos de secreción esferoidales (Fig. 16.23). Como en la mayoría de las células secretoras de proteínas que almacenan sus secreciones en **gránulos de cimógeno**, los gránulos se hallan en el citoplasma apical. La mayor parte de los orgánulos restantes se concentra en el citoplasma basal o perinuclear. En los cortes coloreados con H-E el citoplasma basal de la célula serosa se tiñe con la hematoxilina a causa del RER y los ribosomas libres, mientras que la región apical se tiñe con la eosina, en gran parte por los gránulos de secreción.

En el examen con el microscopio electrónico de transmisión (MET), la base de la célula serosa puede exhibir repliegues de la membrana plasmática basal y pliegues basolaterales en forma de prolongaciones que se interdigitan con prolongaciones similares de

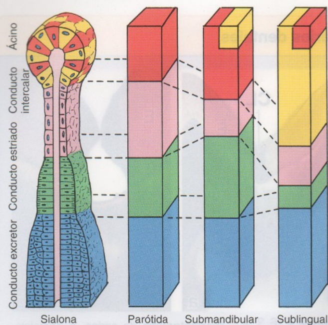


FIGURA 16.21 • Diagrama comparativo de los componentes de la sialona en las tres glándulas salivales mayores. Las cuatro partes principales de la sialona (ácino, conducto intercalar, conducto estriado y conducto interlobulillar) tienen un código de color. Las tres columnas a la derecha de la sialona comparan la longitud de los diferentes conductos en las tres glándulas salivales mayores. Las células coloreadas de rojo en el ácino son las células serosas y las células coloreadas de amarillo son las células mucosas. La proporción células serosas-células mucosas se ilustra en los ácinos de las diversas glándulas.

células contiguas. Las células serosas están unidas cerca de su superficie apical a células vecinas del ácino por complejos de unión (véase la Fig. 16.23).

Las células mucosas son células secretoras de mucinas.

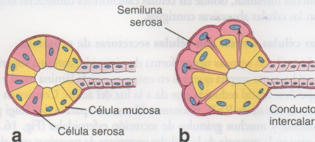


FIGURA 16.22 • Relación entre las células serosas y las células mucosas en el ácino mixto. a. Este dibujo indica la relación que hay entre las células mucosas y serosas según se detecta con el microscopio electrónico después de aplicar el método de la congelación rápida. Las células serosas se extienden desde la lámina basal hasta la luz del ácino. **b.** En este dibujo se muestran las células serosas desplazadas hacia la periferia del ácino para formar la denominada semiluna serosa. Esto se ve en los preparados de rutina que se fijaron por inmersión en las soluciones fijadoras convencionales. Las células mucosas tumefactas exprimen las células serosas hacia la periferia del ácino. Entre las células mucosas quedan pequeños restos del citoplasma de las células serosas.

Al igual que en otros epitelios mucosecretantes, las **células mucosas** de los ácinos salivales mucosos tienen actividad cíclica. Durante una parte del ciclo, el moco se sintetiza y se almacena dentro de la célula en la forma de **gránulos de mucinógeno**. Cuando el producto se elimina luego de la estimulación hormonal o nerviosa, la célula comienza a resintetizarlo otra vez. Después de que ha eliminado todos sus gránulos de mucinógeno, o la mayoría de ellos, no es fácil distinguir la célula mucosa de una célula serosa inactiva. Sin embargo, aunque la mayor parte de las células mucosas contienen una gran cantidad de gránulos de mucinógeno en su citoplasma apical, dado que el mucinógeno se pierde durante la técnica histológica, en los cortes de parafina teñidos con H-E la porción apical de la célula suele aparecer vacía. En los preparados para el MET, el RER, las mitocondrias y otros componentes se ven sobre todo en la porción basal de la célula, que también contiene el núcleo típicamente aplanado contra la membrana plasmática basal (Fig. 16.24). En los preparados realizados con el método de congelación rápida (Fig. 16.25), las células aparecen redondeadas y con una separación clara entre unas y otras. Los núcleos son esferoidales y están en el centro de la célula. La porción apical de la célula mucosa contiene numerosos gránulos de mucinógeno y un gran aparato de Golgi, en el cual una cantidad abundante de hidrato de carbono se añade a una base proteica para formar la glucoproteína de la mucina. Las células mucosas poseen complejos de unión apicales, idénticos a los que se ven entre las células serosas.

Las células mioepiteliales son células contráctiles que abrazan la región basal de las células secretoras del ácino.

Las **células mioepiteliales** son células contráctiles con muchas prolongaciones. Están ubicadas entre la membrana plasmática basal de las células epiteliales y la lámina basal del epitelio (Fig. 16.26). Las células mioepiteliales también están bajo las células de la porción proximal del sistema de conductos excretores. En ambos sitios las células mioepiteliales contribuyen a impulsar los productos de secreción hacia los conductos excretores mayores. Las células mioepiteliales a veces son difíciles de identificar en los cortes teñidos con H-E. El núcleo celular con frecuencia aparece como una pequeña silueta redondeada cerca de la membrana basal. Los filamentos contráctiles se tiñen con la eosina y a veces se reconocen como una delgada banda eosinófila contigua a la membrana basal.

Conductos excretores

La luz del ácino salival es continua con la del **sistema de conductos** que puede tener hasta tres segmentos secuenciales, a saber:

- **Conducto intercalar**, que parte del ácino
- **Conducto estriado**, denominado así porque tiene "estriaciones" que corresponden a repliegues de la membrana plasmática basal de las células cilíndricas del epitelio que forma el conducto
- **Conductos excretores**, que son los conductos mayores que desembocan en la cavidad bucal.

El grado de desarrollo de los conductos intercalares y de los conductos estriados varía según la índole de la secreción acinosa (véase la Fig. 16.21). Las glándulas serosas tienen conductos intercalares y estriados bien desarrollados que modifican la secreción serosa por absorción de componentes específicos y secreción de componentes adicionales para formar el producto final. Las glándulas mucosas, en las cuales la secreción no se modifica, poseen conductos intercalares muy poco desarrollados que pueden no ser reconocibles en los

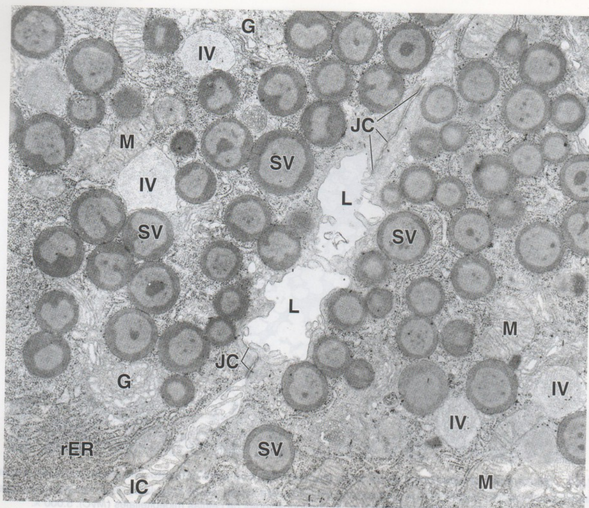


FIGURA 16.23 • **Microfotografía electrónica de la porción apical de las células serosas de la glándula parótida.** Las células están polarizadas con su producto dentro de vesículas de secreción (*SV*) próximas a la luz (*L*) del ácino. En las células hay retículo endoplasmático rugoso (*rER*) y varios dictiosomas del aparato de Golgi (*G*). Cerca del aparato de Golgi se ven vesículas de secreción (*IV*) inmaduras. En el polo apical de las células hay complejos de unión (*JC*). El espacio intercelular (*IC*) está dilatado y en él se ven siluetas de pliegues laterales seccionados. *M*, mitocondrias. 15.000 ×.

cortes teñidos con H-E. Además, estas glándulas carecen de conductos estriados.

El conducto intercalar está ubicado entre un ácino y un conducto de mayor calibre.

Los **conductos intercalares** están revestidos por células epiteliales cúbicas bajas que no suelen tener ninguna característica distintiva indicadora de una función que no sea la de conducir la secreción. Sin embargo, las células de los conductos intercalares poseen actividad de anhidrasa carbónica. En las glándulas serosas y en las glándulas mixtas se ha demostrado que:

- **Secretan HCO_3^-** hacia el producto de los ácinos.
- **Absorben Cl^-** del producto de los ácinos.

Como ya se mencionó, los conductos intercalares son muy prominentes en las glándulas salivales que producen una secreción serosa de proteínas disueltas en agua. En las glándulas salivales mucosas, los conductos intercalares, si están, son cortos y difíciles de identificar.

Las células del conducto estriado tienen muchos repliegues en su membrana plasmática basal.

Los **conductos estriados** están revestidos por epitelio simple cúbico que gradualmente se convierte en cilíndrico conforme se aproxima al conducto excretor mayor. Los repliegues de la membrana plasmática basal se ven como "estriaciones" en los cortes histológicos para la microscopia óptica. En estos repliegues hay mitocondrias alargadas que se orientan perpendiculares a la base celular. Los repliegues basales asociados con mitocondrias alargadas son una especialización morfológica que está relacionada con la reabsorción de líquido y electrolitos. Las células de los conductos estriados también tienen abundantes pliegues laterales interdigitados con los de células contiguas. Es característico que el núcleo ocupe una ubicación central (y no basal) en el citoplasma celular. Los conductos estriados son los sitios de:

- **Reabsorción de Na^+** desde la secreción primaria.
- **Secreción de K^+ y HCO_3^-** hacia el producto glandular.

Se reabsorbe más Na^+ que el K^+ que se secreta, de modo que el producto de secreción se torna hipotónico. Cuando la secreción es muy rápida, en la saliva definitiva aparece más Na^+ y menos K^+ porque los sistemas de reabsorción y secreción secundaria no pueden mantener el ritmo de la secreción primaria. En consecuencia, la saliva puede tornarse isotónica o hipertónica.

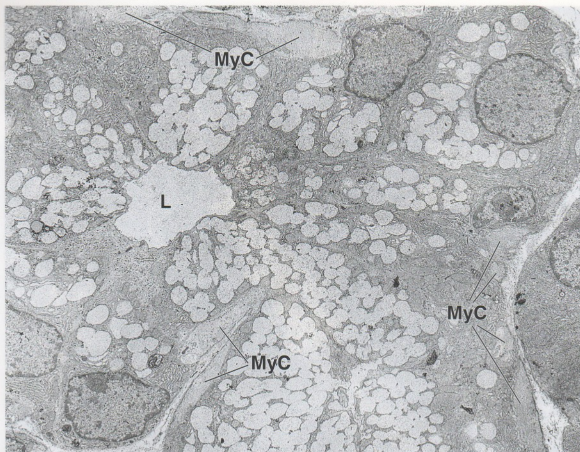


FIGURA 16.24 • **Microfotografía electrónica de un ácino mucoso visto con poco aumento.** Las células mucosas contienen gránulos de mucinógeno abundantes. Muchos de los gránulos han confluido para formar masas irregulares de un tamaño mayor que al final se vuelcan en la luz (*L*) del ácino. En la periferia del ácino se ven prolongaciones de células mioepiteliales (*MyC*). 5.000 ×.

El diámetro de los conductos estriados con frecuencia supera el del ácino secretor. Los conductos estriados están ubicados en el parénquima de las glándulas (son **conductos intralobulillares**) pero pueden estar rodeados por una pequeña cantidad de tejido conjuntivo provisto de vasos sanguíneos y nervios orientados en forma paralela al eje longitudinal del conducto.

Los conductos excretores de mayor calibre están en el tejido conjuntivo interlobulillar e interlobular.

Los **conductos excretores de mayor calibre** son las vías de excreción más importantes en cada una de las glándulas salivales mayores y por último desembocan en la cavidad bucal. El epitelio de los conductos excretores de calibre menor es simple cúbico. De a poco cambia a seudoestratificado cilíndrico o estratificado cúbico. A medida que aumenta el diámetro del conducto, con frecuencia se ve un epitelio estratificado cilíndrico y cuando se acerca a la cavidad bucal puede haber un epitelio estratificado plano. En su trayecto desde la glándula correspondiente, el conducto parotídeo (de Stensen) y el conducto submandibular (de Wharton) transcurren en el tejido conjuntivo de la cara y el cuello, respectivamente, por cierta distancia antes de entrar en la mucosa bucal.

Glándulas salivales mayores

Glándula parótida

Las glándulas parótidas son completamente serosas.

Las **parótidas** son las más grandes de las glándulas salivales mayores. Son glándulas pares, serosas, situadas por debajo y por delante del oído, cuyo conducto excretor desemboca en la cavidad bucal frente al segundo molar superior. Las unidades secretoras de la parótida son serosas y de cada una de ellas surge un conducto intercalar largo y estrecho. Los conductos estriados son mayores y más conspicuos (Fig. 16.27a).

En la glándula parótida con frecuencia hay una gran cantidad de tejido adiposo; ésta es una de sus características distintivas (Lámina 52, p. 564). **El nervio facial (nervio craneal VII) atraviesa la glándula y en los preparados de rutina teñidos con H-E a menudo aparecen cortes transversales grandes de él que también pueden ser de ayuda para la identificación de la parótida. La fiebre urliana, vulgarmente conocida con el nombre de "paperas", es una infección virósica que produce inflamación de la glándula parótida y puede lesionar el nervio facial.**

Glándula submandibular

Las submandibulares son glándulas mixtas que en los seres humanos están compuestas principalmente por ácinos serosos.

Las **glándulas submandibulares**, que son órganos pares más o menos grandes, están ubicadas debajo del piso de la boca, una de cada lado, cerca de la mandíbula. De cada glándula parte un conducto excretor que sigue un trayecto oblicuo, de atrás hacia delante y de afuera hacia adentro, hasta una papila situada en el piso de

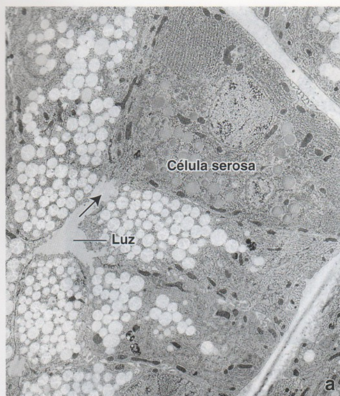




FIGURA 16.25 • **Microfotografías electrónicas de ácinos mixtos. a.** Esta microfotografía electrónica de una glándula sublingual preparada por enfriamiento rápido en un método de congelación-sustitución muestra con poco aumento la distribución de las células en un solo ácino. Las células mucosas tienen sus gránulos de mucinógeno redondos bien conservados. Las células mucosas y serosas están alineadas para rodear la luz del ácino. No se ven semilunas serosas. 6.000 ×. **b.** Microfotografía electrónica de una glándula sublingual sometida a una fijación tradicional en formaldehído. Obsérvese la expansión y la confluencia considerables de los gránulos de mucinógeno y la formación de una semiluna serosa. 15.000 × (gentileza del Dr. Shohei Yamashina).

la boca justo lateral con respecto al frenillo de la lengua. Entre los ácinos, que son predominantemente serosos, suelen aparecer algunos ácinos mucosos coronados por semilunas serosas. Los conductos intercalares son menos abundantes que en la glándula parótida (Fig. 16.27b y Lámina 51, p. 562).

Glándula sublingual

Las sublinguales son pequeñas glándulas mixtas que en los seres humanos están formadas principalmente por ácinos mucosos.

Las **glándulas sublinguales**, que son las más pequeñas de las glándulas salivales mayores pares, están situadas en el piso de la boca anteriores con respecto a las glándulas submandibulares. Sus múltiples conductos excretores pequeños desembocan en los conductos submandibulares y también en forma independiente en el piso de la cavidad bucal. Algunos de los ácinos de predominio mucoso poseen semilunas serosas pero es muy raro hallar ácinos serosos puros (Fig. 16.27c y Lámina 53, p. 566). Los conductos intercalares y estriados son cortos, difíciles de encontrar y a veces inexistentes. Las unidades secretoras mucosas serían más tubulares que acinosas.

Saliva

La saliva comprende las secreciones combinadas de todas las glándulas salivales mayores y menores.

La mayor parte de la **saliva** es producida por las glándulas salivales. Una pequeña cantidad proviene del surco gingival, las criptas amigdalinas y de la trasudación general del revestimiento epitelial de la cavidad bucal. Una de las características singulares de la saliva es el volumen grande y variable que se produce. El volumen de saliva (por peso de tejido glandular) supera el de otras secreciones digestivas hasta en 40 veces. El gran volumen de saliva producido sin duda está relacionado con sus muchas funciones, de las cuales sólo algunas tienen que ver con la digestión.

La saliva cumple funciones protectoras y digestivas.

Las glándulas salivales producen alrededor de 1.200 mL de saliva por día. La **saliva** cumple muchas funciones relacionadas con actividades metabólicas y no metabólicas, entre las que se encuentran:

- Humedecer la mucosa bucal.
- Humedecer los alimentos secos para contribuir a la deglución.
- Proveer un medio para los alimentos disueltos y en suspensión que estimulan químicamente los corpúsculos gustativos.
- Amortiguar el contenido de la cavidad bucal a causa de su gran concentración de iones bicarbonato.
- Digerir hidratos de carbono por la acción de la enzima digestiva α-amilasa que rompe los enlaces glucosídicos $\alpha(1\rightarrow 4)$ y continúa su acción hasta llegar al estómago.
- Controlar la flora bacteriana de la cavidad bucal a través de la acción de la lisozima (muramidasa), una enzima que degrada el ácido murámico en ciertas bacterias (p. ej., estafilococos).

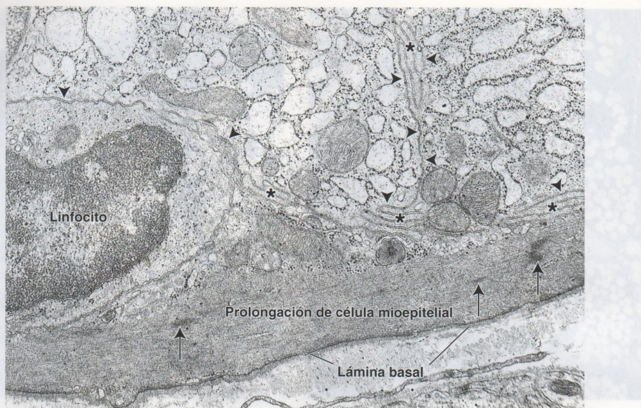


FIGURA 16.26 • Microfotografía electrónica de la porción basal de un ácino. Esta microfotografía electrónica muestra la porción basal de dos células secretoras de una glándula submandibular. También se ve una prolongación de una célula mioepitelial. Obsérvese que la prolongación celular mioepitelial está ubicada del lado epitelial de la lámina basal. El citoplasma de la célula mioepitelial contiene filamentos contráctiles y densidades (*flechas*) semejantes a las que se ven en las células musculares lisas. La célula de la izquierda que tiene un núcleo pequeño es un linfocito. Dado que ha emigrado a través de la lámina basal, también está dentro del compartimiento epitelial. *Puntas de flecha,* límites celulares; *asteriscos,* pliegues basolaterales. 15.000 ×.

La composición singular de la saliva se reseña en Cuadro 16.1.

La saliva es una fuente de los iones calcio y fosfato indispensables para el desarrollo y el mantenimiento normales de los dientes.

El calcio y el fosfato de la saliva son indispensables para la mineralización de los dientes que recién hacen erupción y para la reparación de las lesiones precursoras de caries en el esmalte de los dientes erupcionados. Además, la saliva cumple muchas otras funciones en lo que se refiere a la protección de los dientes. Ciertas proteínas de la saliva revisten los dientes con una cubierta protectora llamada **película adquirida**. **Los anticuerpos y otros agentes antibacterianos retrasan la acción bacteriana que de otro modo llevaría al deterioro dental. Los pacientes cuyas glándulas salivales son irradiadas, como puede ocurrir en el tratamiento de los tumores de estas glándulas, no producen una cantidad normal de saliva y de manera característica adquieren caries generalizadas. Los fármacos anticolinérgicos que se usan para tratar algunas formas de enfermedad cardíaca también reducen mucho la secreción salival, lo cual conduce a la formación de caries dentales.**

La saliva tiene funciones inmunológicas.

Como ya se mencionó, la saliva contiene anticuerpos, la **inmunoglobulina A (IgA)** salival. La IgA es sintetizada por los plasmocitos del tejido conjuntivo que rodea los ácinos secretores de las glándulas salivales y hacia la matriz conjuntiva se liberan tanto formas diméricas como monoméricas (Fig. 16.28). Las células glandulares salivales sintetizan una **proteína receptora de inmunoglobulina polimérica (pIgR)** que se inserta en la membrana plasmática basal, donde actúa como receptor para la IgA dimérica.

Cuando la IgA dimérica se une al receptor, el **complejo pIgR-dIgA** sufre una endocitosis mediada por receptores y se transporta a través de la célula acinosa hasta la membrana plasmática apical. Aquí el pIgR se escinde proteolíticamente y la porción extracelular del receptor que está unida a la dIgA se libera hacia la luz en la forma de **IgA secretora (sIgA)**. Este proceso de síntesis y secreción de IgA en esencia es idéntico al que ocurre en los segmentos más distales del tubo digestivo, donde la sIgA se transporta a través del epitelio simple cilíndrico absortivo del intestino delgado y del colon (véase la p. 596).

La saliva contiene agua, proteínas diversas y electrolitos.

La saliva contiene principalmente agua, proteínas y glucoproteínas (enzimas y anticuerpos) y electrolitos. Posee una concentración alta de potasio que es aproximadamente 7 veces mayor que la de la sangre, una concentración de sodio que es de alrededor de la décima parte de la de la sangre, una concentración de bicarbonato que es 3 veces mayor que la de la sangre y cantidades significativas de calcio, fósforo, cloro, tiocianato y urea. Sus enzimas principales son la lisozima y la α-amilasa (véase el Cuadro 16.1).

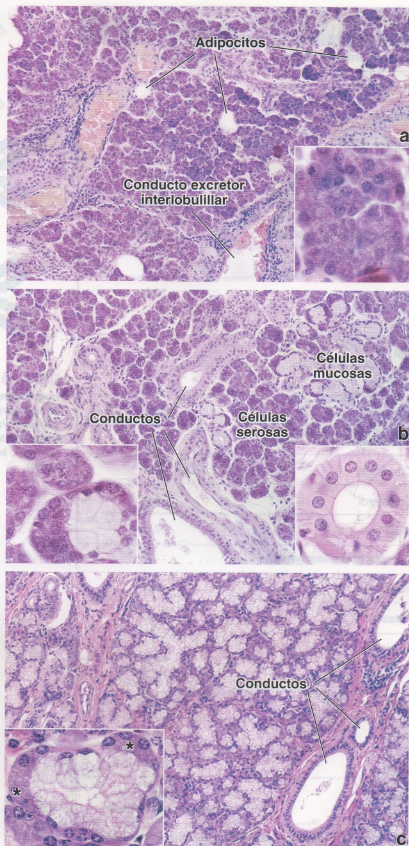


FIGURA 16.27 • Microfotografías de las tres glándulas salivales mayores. a. La glándula parótida humana está compuesta en su totalidad por ácinos serosos y sus conductos excretores. Es típico que también haya adipocitos distribuidos por toda la glándula. En la parte inferior de la imagen se ve un conducto excretor interlobulillar dentro de un tabique de tejido conjuntivo. 120 ×. **Detalle.** Más aumento de las células serosas de los ácinos. 320 ×. **b.** Las glándulas submandibulares poseen ácinos tanto serosos como mucosos. En los seres humanos predomina el componente seroso. Los ácinos mucosos se distinguen fácilmente con este aumento escaso a causa de su tinción pálida. El resto del campo contiene principalmente ácinos serosos y diversos conductos (intercalares, estriados e interlobulillares). 120 ×. **Detalle izquierdo.** Más aumento de un ácino mucoso con una semiluna serosa que rodea algunas de las células secretoras de moco. 360 ×. **Detalle derecho.** Más aumento de un conducto estriado. Estos conductos tienen un epitelio simple cilíndrico cuyas células exhiben estriaciones basales bien visibles. 320 ×. **c.** La glándula sublingual también tiene elementos serosos y mucosos. Aquí predominan los ácinos mucosos, que son conspicuos a causa de su tinción pálida. La inspección minuciosa de los ácinos mucosos con este aumento relativamente bajo permite comprobar que no son cuerpos esferoidales sino más bien estructuras tubulares o alargadas con ramificaciones. En consecuencia, el ácino es bastante grande y no suele verse completo en el plano de un solo corte. Los conductos excretores que aparecen con la frecuencia mayor en los cortes de la glándula sublingual son los conductos interlobulillares. 120 ×. **Detalle.** El componente seroso de la glándula consiste principalmente en semilunas (*asteriscos*), que son artefactos de la fijación convencional. 320 ×.

CUADRO 16.1 Composición de la saliva no estimulada

Componentes orgánicos	Media (mg/mL)
Proteínas	220,0
Amilasa	38,0
Mucina	2,7
Muramidasa (lisozima)	22,0
Lactoferrina	0,03
Marcadores de grupo ABO	0,005
EGF	3,4
sIgA	19,0
IgG	1,4
IgM	0,2
Glucosa	1,0
Urea	20,0
Ácido úrico	1,5
Creatinina	0,1
Colesterol	8,0
cAMP	7,0
Componentes inorgánicos	
Sodio	15,0
Potasio	80,0
Tiocianato	
Fumadores	9,0
No fumadores	2,0
Calcio	5,8
Fosfato	16,8
Cloro	50,0
Flúor	Vestigios (según lo incorporado)

Jenkins GN. The Physiology and Biochemistry of the Mouth. 4th ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1978. Modificado.
sIgA, IgA secretora; *EGF*, factor de crecimiento epidérmico.

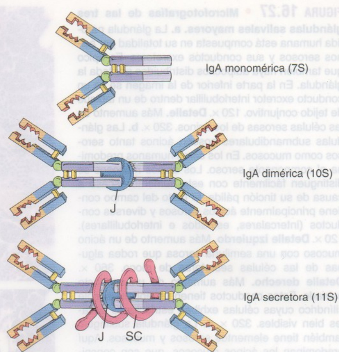


FIGURA 16.28 • Diagrama de las diferentes formas de la inmunoglobulina A (IgA). En este diagrama se muestra el monómero de IgA (*arriba*). El dímero de IgA es un producto del plasmocito y contiene una cadena J (*J*) que conecta dos monómeros (*centro*). El componente secretor (*SC*), un producto de la escisión proteolítica del pIgR, se añade al dímero para formar la IgA secretora (*sIgA*, *abajo*).

• RECUADRO 16.4 Correlación clínica: tumores de las glándulas salivales

Los **tumores de las glándulas salivales** suelen ocurrir en las glándulas salivales mayores (parótida, submandibular y sublingual); sin embargo, un porcentaje pequeño ocurre en las glándulas menores ubicadas en la mucosa bucal, el paladar, la úvula, el piso de la boca, la lengua, la faringe, la laringe y los senos paranasales. Alrededor del 80% de los tumores de las glándulas salivales son benignos y la mayoría se originan en la glándula parótida (Fig. F16.4.1a). El paladar es el sitio más frecuente de tumores de glándulas salivales menores.

El tumor benigno más común es el **adenoma pleomorfo**, que corresponde al 65% de todos los tumores de las glándulas salivales. Se caracteriza por tejido epitelial que contiene células canaliculares (de los conductos) y mioepiteliales entremezcladas con regiones que tienen el aspecto de la sustancia fundamental del tejido conjuntivo (p. ej., la del cartílago). Estos tejidos símil conjuntivos son producidos por las células mioepiteliales (Fig. F16.4.1b).

La mayoría de los pacientes con tumores benignos debutan con una tumefacción indolora de la glándula salival afectada. Dado el compromiso nervioso, también aparecen signos como trastornos sensitivos o debilidad muscular. Por ejemplo, en algunas personas con tumores parotídeos puede haber parálisis de los músculos de la cara o dolor facial persistente.

El tratamiento más frecuente consiste en la extirpación quirúrgica del tumor. Para los tumores de la glándula parótida, a menudo es necesaria una parotidectomía total (extirpación completa de la glándula). Cuando el tumor es un cáncer, también se aplica radioterapia posoperatoria. Las complicaciones del tratamiento quirúrgico de los tumores de la glándula parótida comprenden la disfunción del nervio facial y el síndrome de Frey (también llamado síndrome auriculotemporal).

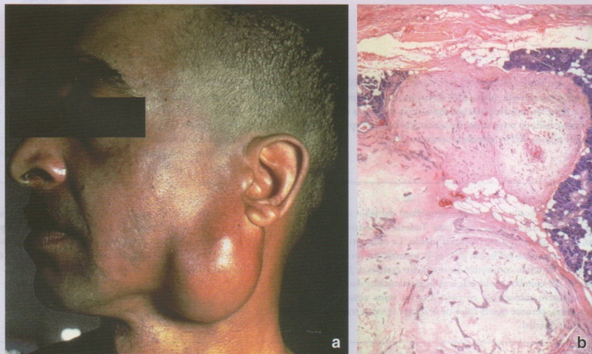
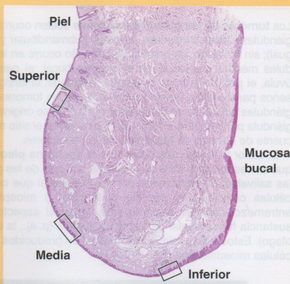


FIGURA F16.4.1 • **Adenoma pleomorfo de la glándula parótida. a.** Esta fotografía muestra un paciente con una tumoración parotídea ubicada cerca del ángulo de la mandíbula. **b.** En esta microfotografía se ven con poco aumento las características de un adenoma pleomorfo. Obsérvese que el tejido parotídeo normal (regiones basófilas de la derecha) está infiltrado por nódulos formados por un tejido de aspecto conjuntivo que se parece a la matriz extracelular del cartílago (regiones eosinófilas claras). 120 × (Rubin E, Gorstein F, Schwarting R, Strayer DS. Rubin's Pathology. 4th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2004, Figs. 25-20 y 25-22).

• LÁMINA 48 Labio, transición cutaneomucosa

Los **labios** son dos pliegues carnosos que delimitan el orificio de entrada a la cavidad bucal. Aquí el **epitelio queratinizado** fino de la piel de la cara cambia al **epitelio paraqueratinizado** grueso de la mucosa bucal. La zona de transición, el borde libre (bermellón) de los labios, se caracteriza por tener papilas altas de tejido conjuntivo que empujan mucho la base del **epitelio estratificado plano queratinizado**. Los vasos sanguíneos y las terminaciones nerviosas en estas papilas son la causa del color rojizo y de la exquisita sensibilidad táctil de los labios.

MICROFOTOGRAFÍA DE ORIENTACIÓN: La microfotografía de orientación de la derecha muestra con poco aumento (8 ×) un corte sagital de labio teñido con H-E en el que se ve la piel de la cara, el borde libre y la transición a la mucosa bucal *(OM)*. Los *rectángulos rotulados* indican regiones representativas de cada uno de estos sitios que aparecen con más aumento en las hileras de las fotos superior, media e inferior de la lámina contigua. Obsérvese en la microfotografía el cambio en el espesor del epitelio desde la superficie facial o externa del labio (la superficie vertical de la derecha) hasta la superficie bucal o interna (la superficie que comienza a la altura del *rectángulo rotulado inferior* y asciende por la izquierda).



Epitelio queratinizado, labio, ser humano, H-E, 120 ×.
El epitelio estratificado plano *(EP)* de la cara es relativamente delgado y tiene las características generales de la epidermis de la piel fina que se halla en otros sitios. En asociación con este epitelio hay folículos pilosos *(HF)* y glándulas sebáceas *(SGl)*.

Epitelio queratinizado, labio, ser humano, H-E, 380 ×.
Aquí se muestra con más aumento la *región incluida en la circunferencia* de la foto de la izquierda. El material pardo rojizo en las células basales es el pigmento denominado melanina *(M)* y el color azul oscuro cerca de la superficie corresponde al estrato granuloso *(SG)*, cuyas células contienen gránulos de queratohialina muy basófilos.

Borde libre, labio, ser humano, H-E, 120 ×.
El epitelio del borde libre (borde bermellón) del labio es mucho más grueso que el de la piel de la cara. Todavía hay estrato granuloso, por lo que el epitelio es queratinizado. La causa principal de la coloración rojiza del borde libre es la penetración profunda de las papilas de tejido conjuntivo en el epitelio *(puntas de flecha)*. La delgadez del epitelio combinada con la gran vascularidad del tejido conjuntivo subyacente, en particular los vasos venosos *(BV)* abundantes, permite que el color de la sangre se vea a través de la superficie epitelial.

Borde libre, labio, ser humano, H-E, 380 ×.
La sensibilidad del borde libre de los labios a estímulos táctiles leves es una consecuencia de la gran cantidad de receptores sensoriales que posee. En efecto, cada una de las dos papilas altas que se ven en la foto de la izquierda contiene un corpúsculo de Meissner. Uno de ellos *(MC)* se muestra más claramente aquí.

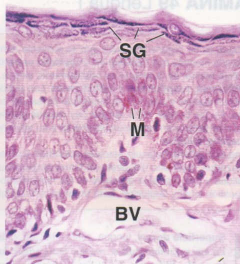
Transición cutaneomucosa, labio, ser humano, H-E, 120 ×.
En esta microfotografía se ve bien la transición entre el borde libre queratinizado y el epitelio estratificado plano paraqueratinizado bastante grueso de la mucosa bucal. Obsérvese cómo desaparece de repente el estrato granuloso, lo cual se ve mejor con el aumento mayor de la foto de la derecha.

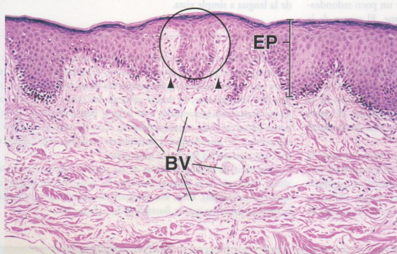
Transición cutaneomucosa, labio, ser humano, H-E, 380 ×.
Más allá del sitio donde desaparece el estrato granuloso, los núcleos de las células epiteliales se ven llegar hasta la superficie *(flechas)*. El epitelio también es mucho más grueso en este sitio y mantiene ese espesor en toda la cavidad bucal.

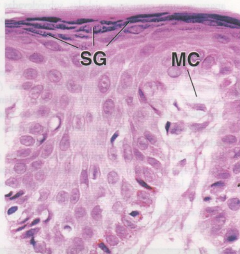
REFERENCIAS

BV, vasos sanguíneos venosos
EP, epitelio
HF, folículo piloso
M, pigmento (melanina)
MC, corpúsculo de Meissner
OM, mucosa bucal
SG, estrato granuloso
SGl, glándula sebácea
puntas de flecha, papilas de tejido conjuntivo
flechas, núcleos de células superficiales visibles hasta la superficie


EP
BV
HF
SGl


SG
M
BV


EP
BV


SG
MC


EP


SG

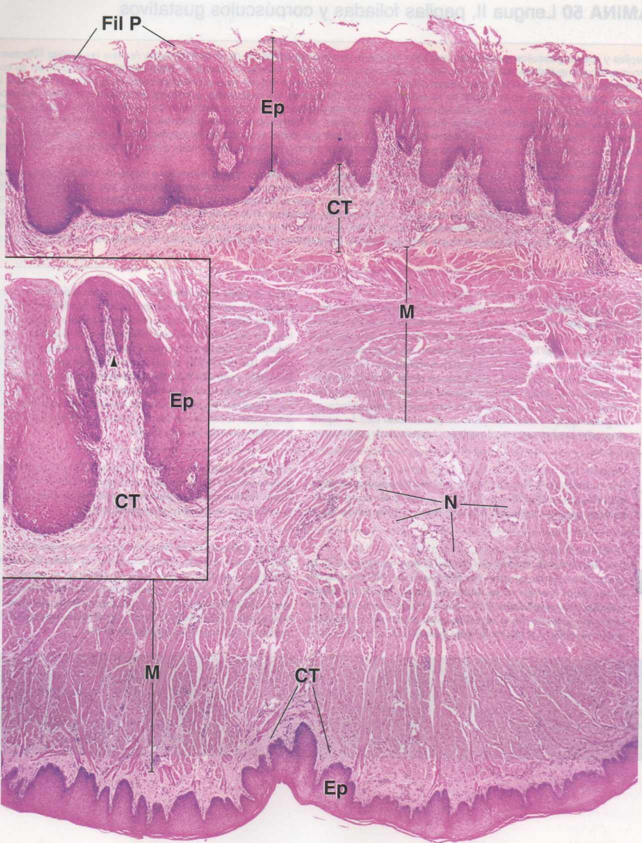
La lengua es un órgano muscular que se proyecta dentro de la cavidad bucal desde su pared inferior (piso de la boca). Está cubierta por una membrana mucosa que consiste en un **epitelio estratificado plano**, en partes queratinizado, que se apoya sobre un tejido conjuntivo laxo. La superficie ventral de la lengua es relativamente simple, pero la mucosa de la superficie dorsal está modificada para formar tres tipos de papilas: **filiformes, fungiformes** y **caliciformes**. Las papilas caliciformes forman una hilera con forma de V, llamada V lingual, que divide la lengua en un cuerpo y una raíz; la superficie dorsal del cuerpo, es decir la porción anterior a la V lingual, contiene las papilas filiformes y fungiformes. En los bordes de la lengua hay crestas paralelas que tienen corpúsculos gustativos y son particularmente obvias en los lactantes. Cuando se seccionan perpendicularmente a su eje longitudinal tienen el aspecto de papilas y, aunque no son papilas verdaderas, se denominan **papilas foliadas**.
La lengua contiene músculo estriado voluntario intrínseco y extrínseco. Los **músculos estriados** de la lengua se distribuyen en tres planos entrelazados, cada uno dispuesto en forma perpendicular a los otros dos. Este modelo de organización es exclusivo de la lengua. Provee una flexibilidad y una precisión enormes en los movimientos linguales que son indispensables para el habla humana, así como para las funciones de digestión local y deglución. Esta organización también permite identificar con facilidad el músculo lingual.

Superficie dorsal, lengua, simio, H-E, 65 ×; detalle 130 ×.
En esta microfotografía se muestra la superficie dorsal de la lengua con las **papilas filiformes** *(Fil P)*. Son las más abundantes de los tres tipos de papilas. Desde el punto de vista estructural, son proyecciones cónicas del epitelio curvadas hacia atrás. Estas papilas no poseen corpúsculos gustativos y están formadas por epitelio estratificado plano queratinizado.
Las **papilas fungiformes** están distribuidas entre las papilas filiformes y aparecen como estructuras aisladas, sobreelevadas y un poco redondeadas. En el **detalle** se muestra una papila fungiforme. El centro de la papila fungiforme consiste en un núcleo grande de tejido conjuntivo (papila primaria) desde donde se proyectan papilas pequeñas (papilas secundarias) hacia la base del epitelio superficial, al que empujan *(punta de flecha)*. El tejido conjuntivo de las papilas está muy vascularizado. A causa de la penetración profunda del tejido conjuntivo en el epitelio y de la gran delgadez de la superficie queratinizada, las papilas fungiformes aparecen como pequeños puntos rojos cuando se examina el dorso de la lengua a simple vista.

Superficie ventral, lengua, simio, H-E, 65 ×.
En esta microfotografía se muestra la superficie ventral de la lengua. La superficie lisa del **epitelio estratificado plano** *(Ep)* contrasta con la superficie irregular del dorso de la lengua. Además, el epitelio de la superficie ventral de la lengua no suele estar queratinizado. El tejido conjuntivo *(CT)* se halla justo debajo del epitelio y a una profundidad todavía mayor está el músculo estriado *(M)*.
Las numerosas papilas de tejido conjuntivo que se proyectan hacia la base del epitelio, tanto en la superficie ventral como en la superficie dorsal de la lengua, le imparten al límite conjuntivoepitelial un contorno irregular. Con frecuencia estas papilas se cortan en forma oblicua y entonces aparecen como pequeños islotes de tejido conjuntivo dentro de la capa epitelial (véase la foto de arriba).
El tejido conjuntivo se extiende hasta el músculo sin cambiar su característica y no se reconoce una submucosa. El músculo *(M)* es estriado y tiene una organización singular porque las fibras transcurren en tres planos. Por consiguiente, la mayor parte de los cortes exhibirán haces de fibras musculares seccionadas a lo largo y perpendiculares entre sí, así como haces cortados transversalmente. Con frecuencia también se ven los nervios *(N)* que inervan el músculo en los tabiques de tejido conjuntivo que separan los fascículos musculares.
La superficie de la lengua detrás de las papilas caliciformes (o sea a la altura de la raíz de la lengua) contiene las amígdalas linguales (que no aparecen en la foto). Éstas son similares en estructura y apariencia a las amígdalas palatinas que se ilustran en la Lámina 36.

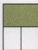
REFERENCIAS

CT, tejido conjuntivo
Ep, epitelio
Fil P, papilas filiformes
M, fascículos de músculo estriado
N, nervios
punta de flecha (detalle), papila secundaria (tejido conjuntivo)


Fil P
Ep
CT
M
Ep
CT
N
M
CT
Ep

• LÁMINA 50 Lengua II, papilas foliadas y corpúsculos gustativos

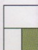
Las papilas y sus **corpúsculos gustativos** asociados forman la mucosa especializada de la cavidad bucal. Aunque las papilas filiformes no poseen corpúsculos gustativos, los otros tres tipos (fungiformes, caliciformes y foliadas) sí contienen estos receptores del gusto en su epitelio. Las papilas fungiformes (con forma de hongo) (véase el detalle en la Lámina 49) son muy abundantes cerca de la punta de la lengua. Los corpúsculos gustativos están en el epitelio de su superficie dorsal. En cambio, los corpúsculos gustativos del epitelio que reviste las papilas caliciformes y foliadas están en los surcos profundos que separan las papilas de la mucosa contigua o las papilas entre sí, respectivamente. Los **conductos de las glándulas salivales linguales** (de von Ebner; un componente de las glándulas salivales menores) transportan las secreciones glandulares serosas hasta su desembocadura en el surco que rodea cada una de las papilas caliciformes. Las secreciones limpian el surco para permitir que los corpúsculos gustativos respondan a estímulos nuevos. De un modo similar, los conductos de otras glándulas serosas pequeñas desembocan en las hendiduras que hay entre las papilas foliadas.
En los cortes, los corpúsculos gustativos aparecen como estructuras ovaladas pálidas que se extienden a través de todo el espesor del epitelio. El orificio pequeño en la superficie epitelial a la altura del vértice del corpúsculo se llama **poro gustativo**. Los corpúsculos gustativos sólo perciben cinco calidades de sabor: dulce, salado, amargo, ácido y umami. Parece que la percepción de estas calidades de sabor está más concentrada en regiones específicas de la lengua; los corpúsculos gustativos de la punta de la lengua detectarían los estímulos dulces, los que se encuentran en una posición posterolateral con respecto a la punta de la lengua percibirían los estímulos salados y los ubicados en las papilas caliciformes detectarían los estímulos amargo y umami. No obstante, este modelo topográfico de percepción sensorial gustativa es discutido.



Papilas foliadas, lengua, ser humano, H-E, 50 ×.
Las **papilas foliadas** consisten en una serie de crestas paralelas que están separadas por hendiduras estrechas y profundas de la mucosa (véase la Fig. 16.3, p. 529). Se alinean en forma perpendicular al eje longitudinal de la lengua en sus bordes laterales posteriores. En las personas jóvenes se identifican con facilidad en el examen macroscópico. Sin embargo, con la edad las papilas foliadas pueden no ser obvias. Esta microfotografía muestra tres papilas, cada una separada de sus vecinas por una hendidura *(C)* estrecha. Las superficies de estas papilas están cubiertas por un grueso epitelio estratificado plano no queratinizado *(SE)*. La superficie epitelial basal es muy irregular debido a la presencia de papilas secundarias de tejido conjuntivo *(CTP)* que penetran profundamente en el epitelio. En cambio, el epitelio que tapiza las hendiduras *(Ep)* es relativamente delgado y uniforme y contiene abundantes corpúsculos gustativos (las estructuras de tinción pálida visibles en el epitelio de las hendiduras). Por debajo del epitelio se encuentran una capa de tejido conjuntivo laxo *(LCT)* y un centro interno de tejido conjuntivo denso. En este centro y entre los fascículos de fibras musculares que hay por debajo de las papilas se ven glándulas serosas linguales *(LSG)*. Estas glándulas, al igual que las glándulas serosas asociadas con las papilas caliciformes, poseen conductos excretores *(D)* que desembocan en la base de las hendiduras situadas entre las papilas.



Corpúsculos gustativos, lengua, ser humano, H-E, 500 ×.
Esta microfotografía muestra con más aumento los **corpúsculos gustativos** ubicados en el epitelio de las hendiduras. De modo típico, los corpúsculos gustativos aparecen como estructuras ovaladas pálidas que se extienden por casi todo el espesor del epitelio. Por debajo del corpúsculo gustativo hay fibras nerviosas *(NF)* que también se tiñen en forma pálida. En el vértice del corpúsculo gustativo hay un orificio pequeño en el epitelio que se denomina poro gustativo *(TP)*.

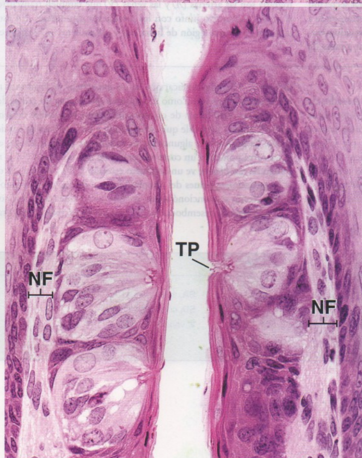


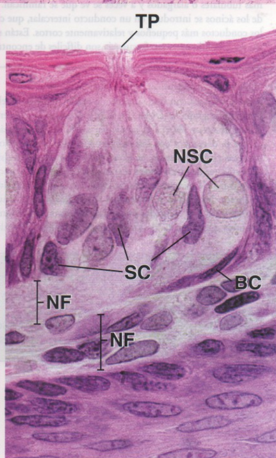
Corpúsculo gustativo, lengua, ser humano, H-E, 1.100 ×.
Esta microfotografía muestra con claridad el **poro gustativo** *(TP)*, las células del corpúsculo gustativo y las fibras nerviosas *(NF)* asociadas con él. Las células provistas de un núcleo redondeado grande son **células sensoriales neuroepiteliales** *(NSC)*. Son las células más abundantes del corpúsculo gustativo. En su superficie apical poseen microvellosidades que se extienden en el interior del poro gustativo. En su superficie basal establecen sinapsis con las fibras sensitivas aferentes que forman el nervio subyacente. Entre las células sensoriales hay **células de sostén** *(SC)*. Estas células también poseen microvellosidades en su superficie apical. En la base del corpúsculo gustativo hay células pequeñas conocidas como **células basales** *(BC)*, una de las cuales se señala aquí. Éstas son las células madre de las células de sostén y de las células neuroepiteliales que tienen una vida media de alrededor de 10 días.

REFERENCIAS

BC, célula basal
C, hendidura
CTP, papilas de tejido conjuntivo
D, conducto excretor
Ep, epitelio que tapiza las hendiduras
LCT, tejido conjuntivo laxo
LSG, glándulas serosas linguales
NF, fibras nerviosas
NSC, células sensoriales neuroepiteliales
SC, células de sostén
SE, epitelio estratificado plano no queratinizado
TP, poro gustativo


CTP
SE
LCT
C
Ep
D
LSG


NF
TP
NF


TP
NSC
SC
BC
NF
NF

• LÁMINA 51 Glándula submandibular

Al igual que las glándulas parótidas, las glándulas submandibulares están situadas fuera de la cavidad bucal. Se encuentran por debajo del piso de la boca, a ambos lados, cerca de la mandíbula. Un conducto excretor parte de cada glándula y se dirige hacia adelante y hacia la línea media hasta alcanzar una papila situada en el piso de la boca, en una posición lateral con respecto al frenillo de la lengua. Los componentes secretores de las glándulas submandibulares son los ácinos, que comprenden tres tipos: **ácinos serosos** (que son secretores de proteínas como los de la glándula parótida), **ácinos mucosos** (que secretan mucina) y **ácinos mixtos** (que contienen células secretoras tanto serosas como mucosas). En los ácinos mixtos las células mucosas tienen un casquete de células serosas que habitualmente recibe el nombre de semiluna serosa. Estudios recientes indican que la semiluna es un artefacto de la técnica histológica y que todas las células están alineadas para secretar hacia la luz del ácino. Parece que la fijación tradicional en formaldehído expande las células mucosas que, en consecuencia, aprietan las células serosas hasta que adquieren su posición de casquete.

MICROFOTOGRAFÍA DE ORIENTACIÓN: esta microfotografía muestra una porción de una glándula submandibular. En la parte superior de la microfotografía se ve un lóbulo *(L)* individual bien definido. En la porción central de la glándula hay un núcleo de tejido conjuntivo denso *(DCT)* que contiene las arterias *(A)*, las venas *(V)* y los conductos excretores *(ED)* grandes de la glándula. La glándula submandibular es una glándula mixta; las regiones provistas de ácinos serosos *(SA)* se tiñen oscuras, mientras que las regiones que albergan los ácinos mucosos *(MA)* tienen un aspecto más claro.

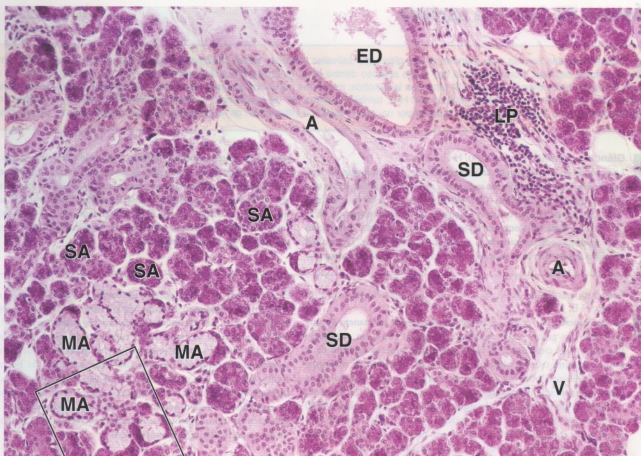


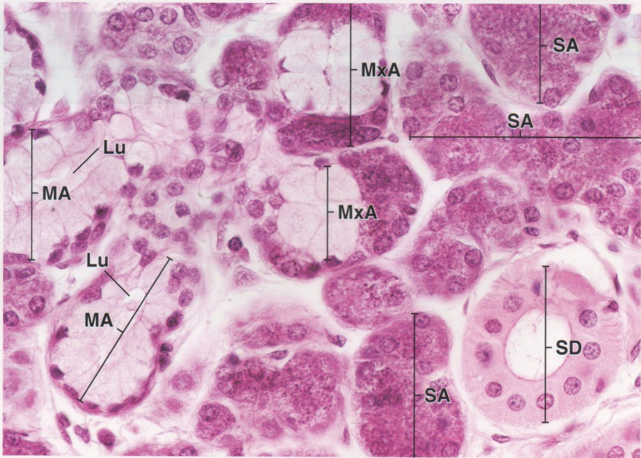
Glándula submandibular, ser humano, H-E, 175 ×.
Esta microfotografía muestra los diversos componentes de la glándula submandibular. Los ácinos serosos *(SA)* se ven oscuros en comparación con los ácinos mucosos *(MA)*, que aparecen pálidos. Además, los ácinos serosos comúnmente tienen forma esferoidal. Los ácinos mucosos son más tubulares o alargados y a veces se ve que se ramifican. La secreción de los ácinos se introduce en un conducto intercalar, que corresponde a los conductos más pequeños y relativamente cortos. Están situados dentro del lobulillo pero con frecuencia son difíciles de encontrar a causa de su brevedad. Estos conductos desembocan en el conducto estriado *(SD)*, más grande. Este tipo de conducto se ve mejor en la microfotografía de abajo. El contenido del conducto estriado se vacía en un conducto excretor *(ED)*, que se identifica por su epitelio estratificado o seudoestratificado. Otros elementos dignos de mención que aparecen en la microfotografía son las arterias *(A)* y las venas *(V)* que también transcurren por el tejido conjuntivo junto con los conductos glandulares. En esta foto también se ve una región de linfocitos y plasmocitos *(LP)* aglomerados.

Glándula submandibular, ser humano, H-E, 725 ×.
Aquí se muestra con más aumento la región incluida en el recuadro de la microfotografía de arriba. En la microfotografía pueden verse varios ácinos mucosos *(MA)* a la izquierda, cierta cantidad de ácinos serosos *(SA)* a la derecha y dos ácinos mixtos *(MxA)*, compuestos por células mucosas y células serosas, en el centro. De modo característico, las células secretoras de moco tienen un citoplasma pálido y su núcleo está aplanado contra la membrana celular basal. En cambio, las células serosas se tiñen con intensidad y poseen un núcleo redondeado. Además, la luz *(Lu)* de los ácinos formados por células mucosas es relativamente amplia, mientras que la luz de los ácinos serosos es bastante estrecha y difícil de identificar. Hay que destacar que las células serosas de los ácinos mixtos por lo general aparecen como un casquete que corona un grupo de células mucosas. Esta forma de organización recibe el nombre de semiluna serosa y es muy probable que corresponda a un artefacto de fijación del tejido. Es posible que algunos de los ácinos que parecen serosos en realidad correspondan a un corte tangencial de una semiluna. En la microfotografía también se ve un conducto estriado *(SD)*. Se llama así debido a las estriaciones tenues del citoplasma basal de sus células. Estos conductos, como se mencionó antes, reciben secreciones desde los conductos intercalares y desembocan en los conductos excretores más grandes.

REFERENCIAS

A, arteria
DCT, núcleo de tejido conjuntivo denso
ED, conducto excretor
L, lóbulo
LP, linfocitos y plasmocitos
Lu, luz
MA, ácino mucoso
MxA, ácino mixto
SA, ácino seroso
SD, conducto estriado
V, vena


ED
LP
A
SD
SA
SA
SA
A
MA
SD
MA
MA
V


MxA
SA
SA
Lu
MA
MxA
Lu
MA
SD
SA

• **LÁMINA 52** Glándula parótida

Las glándulas parótidas son las más grandes de las glándulas salivales mayores. Están compuestas por ácinos que poseen exclusivamente células secretoras serosas. Con frecuencia hay tejido adiposo dentro de la glándula que puede servir como una de sus características diagnósticas. El nervio facial (nervio craneal VII) atraviesa la parótida; los cortes transversales grandes de este nervio, que a menudo aparecen en los preparados de rutina de la glándula teñidos con H-E, también pueden ser de ayuda para la identificación de la parótida. La fiebre urliana (parotiditis infecciosa o "paperas"), que es causada por un virus y produce inflamación de la glándula parótida, puede lesionar el nervio facial.

Glándula parótida, ser humano, H-E, 160 ×.

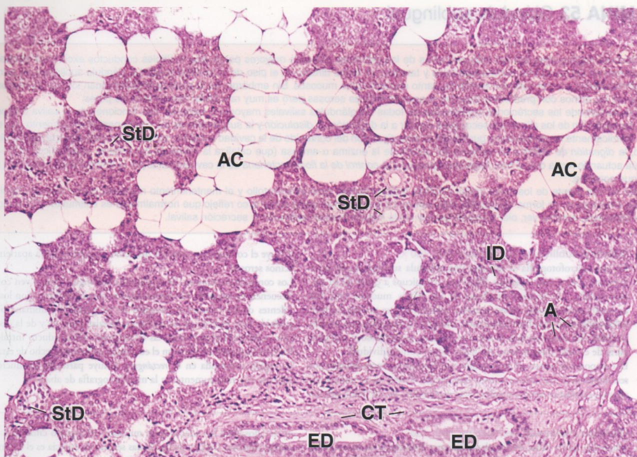
La parótida en el ser humano está formada casi completamente por ácinos serosos *(A)* y sus conductos excretores, pero también suele haber una gran cantidad de adipocitos *(AC)* distribuidos por toda la glándula. Tanto los ácinos serosos como el sistema de conductos excretores de la glándula parótida son comparables en cuanto a estructura y disposición a los mismos componentes en la glándula submandibular. Dentro del lobulillo se ven bien los conductos estriados *(StD)*, que están compuestos por un epitelio simple cilíndrico. Los conductos intercalares son de tamaño menor y con el aumento escaso de esta microfotografía son difíciles de reconocer pero aun así se señala alguno *(ID)*. En la parte inferior de la foto hay un conducto interlobulillar *(ED)* dentro de un tabique de tejido conjuntivo *(CT)*. El epitelio de este conducto excretor tiene dos capas de núcleos, por lo que es seudoestratificado o bien ya es un epitelio estratificado verdadero.

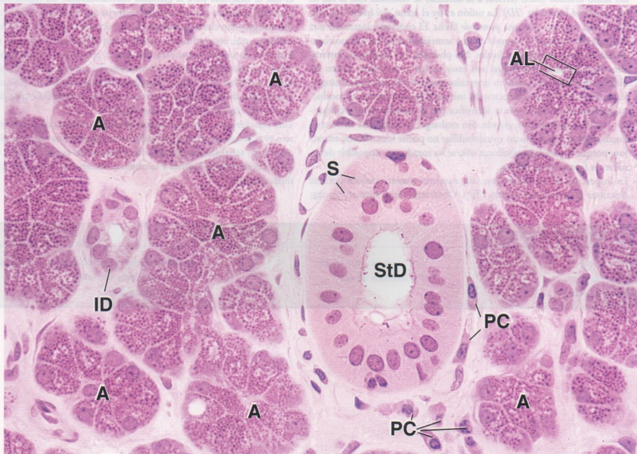
Glándula parótida, simio, fijación en glutaraldehído-tetróxido de osmio, H-E, 640 ×.

En esta muestra las células serosas se han preservado de manera óptima y exhiben sus gránulos de secreción (cimógeno) como un puntillado fino dentro del citoplasma. El ácino del ángulo superior derecho de la foto se seccionó transversalmente y su luz *(AL)* es visible. El *rectángulo pequeño* dibujado sobre el ácino incluye una región que es comparable a la que ilustra la microfotografía electrónica de la Figura 16.23. La silueta del ácino grande situado a la izquierda del conducto estriado *(StD)* confirma que los ácinos no son tan esferoidales sino más bien estructuras alargadas irregulares. A causa del tamaño pequeño de la luz y la variabilidad en el plano de corte, es poco frecuente que ésta se vea. A la izquierda de la foto aparece un conducto intercalar *(ID)* en corte transversal; obsérvese su epitelio simple cúbico. En la parte superior del conducto se ve un solo núcleo aplanado que puede pertenecer a una célula mioepitelial asociada con el comienzo del sistema canalicular o con el ácino *(A)*. El conducto grande que ocupa el centro de la microfotografía es un conducto estriado *(StD)* que está formado por epitelio simple cilíndrico. Las estriaciones *(S)* que dan nombre al conducto son bastante obvias. También cabe destacar la presencia de plasmocitos *(PC)* en el tejido conjuntivo que hay alrededor del conducto. Estas células producen las inmunoglobulinas captadas y secretadas por las células acinosas, en particular IgA secretora (sIgA).

REFERENCIAS

A, ácino
AC, adipocito
AL, luz del ácino
CT, tejido conjuntivo
ED, conducto excretor interlobulillar
ID, conducto intercalar
PC, plasmocitos
S, estriaciones de las células del conducto
StD, conducto estriado


StD
AC
AC
StD
ID
A
StD
CT
ED
ED


A
AL
A
S
A
StD
ID
PC
A
A
A
PC

• LÁMINA 53 Glándula sublingual

Las glándulas sublinguales son las más pequeñas de las glándulas salivales mayores pares. Sus múltiples conductos excretores pequeños desembocan en los conductos submandibulares y también en forma directa en el piso de la cavidad bucal. La glándula sublingual se parece a la submandibular porque contiene elementos tanto serosos como mucosos. Sin embargo, en la sublingual predominan los ácinos mucosos. Algunos de los ácinos con predominio mucoso poseen semilunas serosas pero es muy raro hallar ácinos serosos puros.

La saliva comprende las secreciones combinadas de todas las glándulas salivales mayores y menores. Las funciones de la saliva comprenden la *humectación* de los alimentos secos para ayudar a la deglución, la *disolución* y la *suspensión* de los componentes del alimento que estimulan químicamente los corpúsculos gustativos, la *amortiguación* del contenido de la cavidad bucal por su concentración elevada del ión bicarbonato, la *digestión* de hidratos de carbono por acción de la enzima α-amilasa (que cataliza la rotura de los enlaces glucosídicos $\alpha[1 \rightarrow 4]$ y continúa actuando hasta que el bolo llega al estómago) y el *control de la flora bacteriana* de la cavidad bucal por la enzima antibacteriana (*lisozima*) que contiene.

La saliva es una fuente de los iones calcio y fosfato indispensables para el desarrollo y el mantenimiento normales de los dientes. También contiene anticuerpos, en forma destacable sIgA salival. La salivación es parte de un arco reflejo que normalmente es estimulado por la ingestión de alimentos, aunque ver, oler e incluso pensar en la comida pueden estimular la secreción salival.

Glándula sublingual, ser humano, H-E, 160 ×.

En esta microfotografía se muestra una glándula sublingual con poco aumento. Los ácinos mucosos *(MA)* son conspicuos a causa de su tinción pálida. Un examen detallado de los ácinos mucosos con este aumento relativamente escaso permite comprobar que no son cuerpos esferoidales sino más bien estructuras tubulares o alargadas con ramificaciones. En consecuencia, el ácino es bastante voluminoso y una gran parte de él suele quedar fuera del plano de un corte individual.

El componente seroso de la glándula está formado principalmente por semilunas pero hay ácinos serosos ocasionales. Como ya se mencionó, algunas semilunas serosas pueden estar seccionadas en un plano que no incluye el componente mucoso del ácino, lo cual les da la apariencia de ácinos serosos.

Los conductos excretores de la glándula sublingual que se ven con más frecuencia en un corte son los conductos intralobulillares. Son los equivalentes de los conductos estriados de las glándulas submandibular y parótida pero carecen de los repliegues basales extensos y de la distribución mitocondrial que crean las estriaciones. Un conducto intralobulillar *(InD)* aparece señalado en el cuadrante superior derecho de esta foto. La región contenida en el *rectángulo* incluye parte del conducto y se muestra con más aumento en la microfotografía de abajo.

Glándula sublingual, ser humano, H-E, 400 ×.

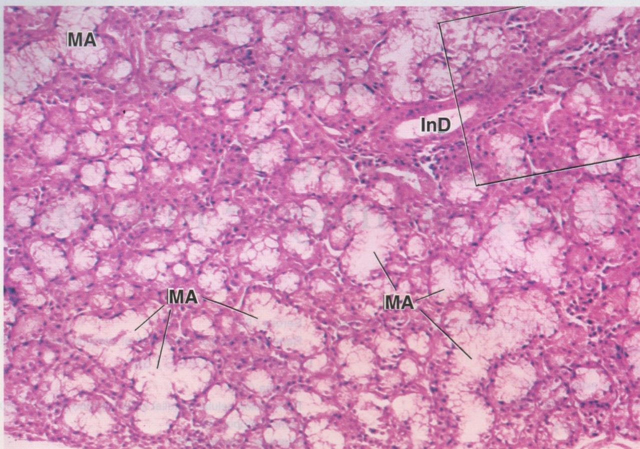
Obsérvese que a causa de un plano de corte fortuito se ve cómo la luz del ácino mucoso *(MA)* (arriba, a la derecha) se continúa con la luz de un conducto intercalar *(ID)*. La unión entre el ácino y el inicio del conducto está señalada por una *punta de flecha*. El conducto intercalar está formado por un epitelio simple cúbico semejante al de los mismos conductos en otras glándulas salivales. No obstante, los conductos intercalares de la glándula sublingual son muy cortos y, por ende, suelen ser difíciles de hallar. El conducto intercalar que se ve en esta microfotografía se reúne con otros conductos del mismo tipo para formar el conducto intralobulillar *(InD)* que se identifica por su epitelio simple cilíndrico y su luz relativamente grande. Sin embargo, la transición entre conducto intercalar y conducto intralobulillar no puede identificarse en esta foto porque la pared del conducto sólo se ha rozado y es imposible determinar la forma de las células.

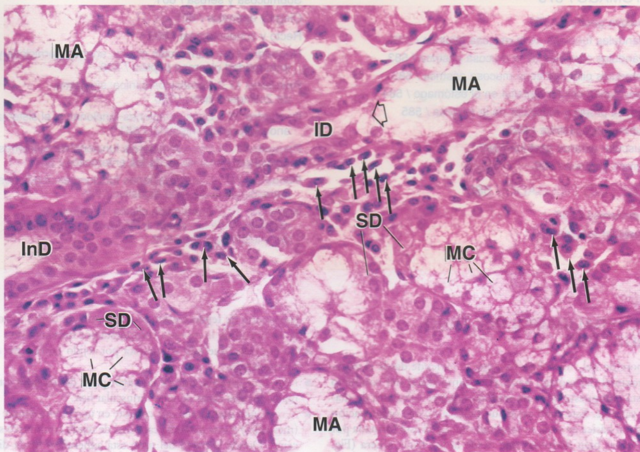
La inspección de los ácinos con este aumento mayor también permite descubrir las semilunas serosas *(SD)*. Obsérvese cómo forman un casquete adosado a los adenómeros mucosos. El aspecto citológico de las células mucosas *(MC)* y de las células serosas en esencia es el mismo que el que se describió para la glándula submandibular. La región escogida para este aumento mayor también contiene agrupaciones celulares aisladas que guardan cierta semejanza con los ácinos serosos. Es probable, sin embargo, que estas células en realidad sean células mucosas que se seccionaron en un plano paralelo a su base y por eso no incluyen las porciones celulares que contienen el mucinógeno o que se hallan en un estado de actividad en el cual, luego de la eliminación de sus gránulos, la producción de mucinógeno nuevo todavía no es suficiente para darle la apariencia característica de células "vacías".

Una característica adicional importante de la estroma de tejido conjuntivo es la presencia de muchos linfocitos y plasmocitos (algunos plasmocitos están señalados por *flechas*). Los plasmocitos están asociados con la producción de la IgA salival y también se encuentran en las demás glándulas salivales.

REFERENCIAS

MA, ácino mucoso
MC, células mucosas
ID, conducto intercalar
InD, conducto intralobulillar
SD, semiluna serosa
punta de flecha, ácino mucoso en continuidad con un conducto intercalar
flechas, plasmocitos


MA
InD
MA
MA


MA
MA
ID
SD
InD
MC
SD
MC
MA

capítulo 17

Sistema digestivo II: esófago, estómago e intestino

GENERALIDADES DEL TUBO DIGESTIVO

La porción del **tubo digestivo** que se extiende desde el extremo proximal del esófago hasta el extremo distal del conducto anal está compuesta por una serie de órganos tubulares de diámetro variable. Este tubo continuo tiene la misma organización estructural básica en toda su longitud. Su pared está formada por cuatro capas bien definidas que desde la luz hacia afuera (Fig. 17.1) son las siguientes:

- **Mucosa**, que consiste en un epitelio de revestimiento, una capa subyacente de tejido conjuntivo denominada **lámina propia** y la **muscular de la mucosa** compuesta por músculo liso.
- **Submucosa**, que está compuesta por tejido conjuntivo denso no modelado.
- **Muscular externa**, que en la mayor parte de los sitios está formada por dos capas de tejido muscular liso.
- **Serosa**, una membrana que consiste en un epitelio simple plano (mesotelio) y una pequeña cantidad de tejido conjuntivo subyacente. Donde la pared del tubo está adherida o fijada directamente a las estructuras contiguas (p. ej., la pared del cuerpo o ciertos órganos retroperitoneales) en lugar de serosa hay una **adventicia** compuesta nada más que por tejido conjuntivo.

Mucosa

La estructura del **esófago**, el **estómago** y los **intestinos delgado y grueso** difiere de manera considerable; la mayor parte de las diferencias están en la mucosa. El epitelio varía a todo lo largo del tubo digestivo y está adaptado a las funciones específicas de cada uno de los órganos digestivos. La mucosa tiene tres funciones principales: **protección**, **absorción** y **secreción**. Las características histológicas de las capas que forman la pared de cada órgano se describen más adelante en relación con las regiones específicas del tubo digestivo.

El epitelio de la mucosa sirve como barrera que separa la luz del tubo digestivo del resto del organismo.

La barrera epitelial separa el medio luminal del tubo, que es equivalente al exterior del organismo, de los tejidos y los órganos del cuerpo. La barrera contribuye a la protección de la persona contra la entrada de antígenos, agentes patógenos y otras sustancias nocivas. En el esófago un epitelio estratificado plano protege contra la abrasión física causada por los alimentos ingeridos. En la porción gastrointestinal del tubo digestivo, uniones estrechas (*zonulae occludentes*) entre las células cilíndricas del epitelio simple de la mucosa forman una barrera de permeabilidad selectiva. La mayor parte de estas células epiteliales transportan los productos de la digestión y otras sustancias esenciales, como es el agua, a través de su citoplasma hacia el espacio extracelular que está por debajo de las uniones estrechas.

La función absortiva de la mucosa permite que los alimentos digeridos, el agua y los electrolitos alcancen los vasos sanguíneos y linfáticos.

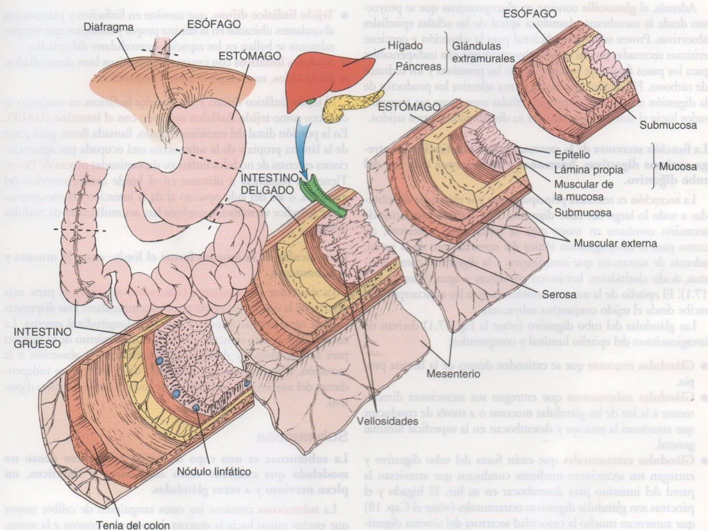


FIGURA 17.1 • **Diagrama de la organización general del tubo digestivo.** En este diagrama combinado se ilustra la estructura de la pared del tubo digestivo en cuatro órganos representativos: esófago, estómago, intestino delgado e intestino grueso. Obsérvese que las vellosidades, una característica típica del intestino delgado, faltan en otras partes del tubo digestivo. En casi toda la longitud del tubo hay glándulas en la mucosa, aunque son muy escasas en el esófago y la cavidad bucal. En el esófago y en el duodeno hay glándulas en la submucosa. Las glándulas extramurales (hígado y páncreas) vierten sus secreciones en el duodeno. En la lámina propia de todo el tubo digestivo hay tejido linfático difuso y nódulos linfáticos (aquí sólo se muestran en el intestino grueso). Los nervios, los vasos sanguíneos y los vasos linfáticos alcanzan el tubo digestivo a través del mesenterio o a través del tejido conjuntivo contiguo (como ocurre en los órganos retroperitoneales).

La **absorción** de los alimentos digeridos, el agua y los electrolitos es posible a causa de las prolongaciones de la mucosa y la submucosa hacia la luz del tubo digestivo. Estas prolongaciones de las dos capas más internas de la pared del tubo digestivo aumentan mucho la extensión de la superficie disponible para la absorción y varían en cuanto a tamaño y orientación. Consisten en las especializaciones estructurales siguientes (véase la Fig. 17.1):

- **Pliegues circulares** (también conocidos como válvulas connivente o válvulas de Kerckring), que son pliegues de la submucosa con orientación circunferencial y están en casi toda la longitud del intestino delgado.
- **Vellosidades**, que son proyecciones digitiformes de la mucosa que cubren toda la superficie del intestino delgado, el sitio principal de absorción de los productos de la digestión.
- **Microvellosidades**, que son proyecciones microscópicas muy juntas de la superficie apical de las células absortivas intestinales que aumentan adicionalmente la extensión de la superficie disponible para la absorción.

Además, el **glucocáliz** consiste en glucoproteínas que se proyectan desde la membrana plasmática apical de las células epiteliales absortivas. Provee superficie adicional para la adsorción y contiene enzimas secretadas por las células absortivas que son indispensables para los pasos finales de la digestión de las proteínas y los hidratos de carbono. El epitelio absorbe en forma selectiva los productos de la digestión tanto para sus propias células como para ser transportados hacia el sistema vascular para su distribución a otros tejidos.

La función secretora de la mucosa provee lubricación y entrega enzimas digestivas, hormonas y anticuerpos a la luz del tubo digestivo.

La **secreción** es realizada principalmente por glándulas distribuidas a todo lo largo del tubo digestivo. Los diversos productos de secreción consisten en moco para la lubricación protectora, así como para la amortiguación iónica del revestimiento de la pared, además de sustancias que contribuyen a la digestión, como enzimas, ácido clorhídrico, hormonas peptídicas y agua (véase la Fig. 17.1). El epitelio de la mucosa también secreta los anticuerpos que recibe desde el tejido conjuntivo subyacente.

Las glándulas del tubo digestivo (véase la Fig. 17.1) derivan de invaginaciones del epitelio luminal y comprenden:

- **Glándulas mucosas** que se extienden dentro de la lámina propia.
- **Glándulas submucosas** que entregan sus secreciones directamente a la luz de las glándulas mucosas o a través de conductos que atraviesan la mucosa y desembocan en la superficie luminal general.
- **Glándulas extramurales** que están fuera del tubo digestivo y entregan sus secreciones mediante conductos que atraviesan la pared del intestino para desembocar en su luz. El hígado y el páncreas son glándulas digestivas extramurales (véase el Cap. 18) que aumentan mucho la capacidad secretora del sistema digestivo. Envían sus secreciones hacia el **duodeno**, la primera parte del intestino delgado.

La lámina propia contiene glándulas, vasos que transportan sustancias absorbidas y componentes del sistema inmunitario.

Como ya se mencionó, las **glándulas mucosas** se extienden dentro de la lámina propia en toda la longitud del tubo digestivo. Además, en varias partes del tubo digestivo (p. ej., el esófago y el conducto anal) la lámina propia contiene acumulaciones de glándulas mucosecretoras. En general lubrican la superficie epitelial para proteger la mucosa de las agresiones mecánicas y químicas. Estas glándulas se describen más adelante en relación con las regiones específicas del tubo digestivo.

En los segmentos del tubo digestivo donde ocurre absorción, sobre todo en los intestinos delgado y grueso, los productos de la digestión absorbidos se difunden hacia los **vasos sanguíneos** y **linfáticos** de la lámina propia para su distribución. Los capilares sanguíneos típicamente son fenestrados y recolectan la mayoría de los metabolitos absorbidos. En el intestino delgado los capilares linfáticos son abundantes y reciben una parte de los lípidos y las proteínas absorbidos.

Los **tejidos linfáticos** en la lámina propia funcionan como una barrera inmunológica integrada que protege contra agentes patógenos y otras sustancias antigénicas que en potencia podrían atravesar la mucosa desde la luz del tubo digestivo. El tejido linfático está representado por:

- **Tejido linfático difuso**, que consiste en linfocitos y plasmocitos abundantes ubicados en la lámina propia y linfocitos que temporalmente se hallan en los espacios intercelulares del epitelio.
- **Nódulos linfáticos** con centros germinativos bien desarrollados.
- **Eosinófilos**, macrófagos y a veces neutrófilos.

El tejido linfático difuso y los nódulos linfáticos en conjunto se conocen como **tejido linfático asociado con el intestino (GALT)**. En la porción distal del intestino delgado, llamada **íleon**, gran parte de la lámina propia y de la submucosa está ocupada por aglomeraciones extensas de nódulos linfáticos denominadas **placas de Peyer**. Tienen la tendencia a ubicarse en el borde antimesentérico del intestino, o sea del lado opuesto al de la inserción del mesenterio. En el apéndice vermiforme también hay acumulaciones de nódulos linfáticos.

La muscular de la mucosa forma el límite entre la mucosa y la submucosa.

La **muscular de la mucosa** (*muscularis mucosae*), la parte más externa de la mucosa, consiste en células musculares lisas dispuestas en una capa circular interna y una capa longitudinal externa. La contracción de este músculo produce el movimiento de la mucosa para formar crestas y depresiones que facilitan la absorción y la secreción. Este movimiento focalizado de la mucosa es independiente del movimiento peristáltico de toda la pared del tubo digestivo.

Submucosa

La submucosa es una capa de tejido conjuntivo denso no modelado que contiene vasos sanguíneos y linfáticos, un plexo nervioso y a veces glándulas.

La **submucosa** contiene los vasos sanguíneos de calibre mayor que envían ramas hacia la mucosa, la muscular externa y la serosa. En la submucosa también hay vasos linfáticos y un plexo nervioso. La extensa red nerviosa de la submucosa contiene fibras sensitivas viscerales de origen mayoritariamente simpático, ganglios parasimpáticos (terminales) y fibras nerviosas parasimpáticas preganglionares y posganglionares. Los somas de las neuronas ganglionares parasimpáticas y sus fibras nerviosas posganglionares forman el **sistema nervioso entérico**, la tercera división del sistema nervioso autónomo. Este sistema principalmente tiene a su cargo la inervación de

las capas musculares lisas del tubo digestivo y puede funcionar de manera totalmente independiente del sistema nervioso central. En la submucosa la red de fibras nerviosas amielínicas y células ganglionares constituyen el **plexo submucoso** (también llamado **plexo de Meissner**).

Como ya se mencionó, en algunos sitios a veces aparecen glándulas en la submucosa. Por ejemplo, se encuentran en el esófago y en la porción inicial del duodeno. En los cortes histológicos la presencia de estas glándulas con frecuencia ayuda a identificar una región o un segmento específico del tubo digestivo.

Muscular externa

En la mayoría de los órganos del tubo digestivo la **muscular externa** consiste en dos capas concéntricas de músculo liso relativamente gruesas. Las células de la capa interna forman una espiral apretada que se denomina **capa con orientación circular**, mientras que las de la capa externa describen una espiral laxa que recibe el nombre de **capa con orientación longitudinal**. Entre las dos capas musculares hay una delgada lámina de tejido conjuntivo. Dentro de este tejido conjuntivo se encuentra el **plexo mientérico** (también llamado **plexo de Auerbach**) que contiene los somas de neuronas parasimpáticas posganglionares y de neuronas del sistema nervioso entérico (células ganglionares), así como vasos sanguíneos y vasos linfáticos.

Las contracciones de la muscular externa mezclan e impulsan el contenido del tubo digestivo.

La **contracción de la capa circular interna** de la muscular externa comprime y mezcla el contenido del tubo digestivo por constricción luminal, mientras que la **contracción de la capa longitudinal externa** impulsa el contenido luminal por acortamiento del tubo. La contracción rítmica lenta de estas capas musculares bajo el control del sistema nervioso entérico produce la **peristalsis**, es decir ondas contráctiles. La peristalsis se caracteriza por una constricción y un acortamiento de los distintos órganos, lo cual impulsa su contenido a lo largo del tubo digestivo.

Unos pocos sitios a lo largo del tubo digestivo exhiben variaciones en la muscular externa. Por ejemplo, en la pared de la porción proximal del esófago (esfínter faringoesofágico) y alrededor del conducto anal (esfínter externo del ano) hay músculo estriado que forma parte de la muscular externa. En el estómago aparece una tercera capa muscular lisa de orientación oblicua, profunda con respecto a la capa circular. Por último, en el intestino grueso parte de la **capa muscular lisa longitudinal** está engrosada para formar tres bandeletas longitudinales bien definidas y equidistantes que se llaman **tenias del colon**. Durante la contracción, las tenias facilitan el acortamiento del tubo para mover su contenido.

La capa de músculo liso circular forma esfínteres en sitios específicos a lo largo del tubo digestivo.

En varios puntos a lo largo del tubo digestivo la **capa muscular circular** está engrosada para formar **esfínteres** o **válvulas**. Desde la orofaringe hasta el extremo distal del tubo, estas estructuras son las siguientes:

- **Esfínter faringoesofágico.** En realidad, la parte más baja del músculo cricofaríngeo se conoce en fisiología como **esfínter esofágico superior**. Impide la entrada de aire en el esófago.
- **Esfínter esofágico inferior.** Como su nombre lo indica, este esfínter se encuentra ubicado en el extremo inferior del esófago; su acción es reforzada por el diafragma que rodea este segmento esofágico mientras pasa a la cavidad abdominal. El esfínter esofágico inferior crea una diferencia de presiones entre el esófago y el estómago que impide el reflujo del contenido gástrico hacia el esófago. **La relajación anormal de este esfínter permite que el contenido ácido del estómago retroceda hacia el esófago (reflujo gastroesofágico). Si no se trata, este trastorno puede evolucionar hasta convertirse en una enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD, *gastroesophageal reflux disease*), la cual se caracteriza por inflamación de la mucosa esofágica (esofagitis por reflujo), constricciones y dificultad para deglutir (disfagia) con dolor torácico asociado.**
- **Esfínter pilórico.** Ubicado en el límite entre la región antropilórica del estómago y la primera porción del duodeno (esfínter gastroduodenal), controla la liberación del **quimo**, que es el contenido gástrico con digestión parcial, hacia el duodeno.
- **Válvula ileocecal.** Situada en el límite entre los intestinos delgado y grueso, impide el reflujo del contenido del colon con su gran abundancia bacteriana hacia el íleon distal, que normalmente tiene poca cantidad de bacterias.
- **Esfínter interno del ano.** Este esfínter, el más distal de todos, rodea el conducto anal e impide el paso de la materia fecal desde el recto no distendido.

Serosa y adventicia

La capa más externa del tubo digestivo es la serosa o adventicia.

La **serosa** es una membrana compuesta por una capa de epitelio simple plano llamado **mesotelio** y una pequeña cantidad de tejido conjuntivo subyacente. Corresponde al peritoneo visceral de los anatomistas. La serosa es la capa más superficial de las partes del tubo digestivo que están suspendidas en la cavidad peritoneal. Como tal, la serosa es continua tanto con el **mesenterio** como con el revestimiento de la pared abdominal (peritoneo parietal).

Los vasos sanguíneos y linfáticos de gran calibre y troncos nerviosos atraviesan la serosa (desde el mesenterio) para alcanzar la pared del tubo digestivo. En el tejido conjuntivo de la serosa (y del mesenterio) puede aparecer una gran cantidad de adipocitos.

Hay partes del tubo digestivo que no poseen una serosa, por ejemplo la porción torácica del esófago y porciones de estructuras abdominales y pelvianas que están fijadas a la pared de la cavidad (duodeno, colon ascendente y descendente, recto y conducto anal). Estas estructuras están adheridas a la pared del abdomen y de la pelvis por un tejido conjuntivo, la **adventicia**, que se mezcla con el conjuntivo propio de la pared de la cavidad correspondiente.

■ ESÓFAGO

El esófago es un tubo muscular fijo que conduce alimentos y líquido desde la faringe hacia el estómago.

El **esófago** atraviesa la base del cuello y el mediastino, sitios en los que está fijado a las estructuras contiguas por tejido conjuntivo. Cuando se introduce en la cavidad abdominal queda libre por una distancia corta (alrededor de 1 a 2 cm). La longitud total del esófago es de unos 25 cm. En el corte transversal (Fig. 17.2) la luz en su estado normal colapsado tiene un aspecto ramificado a causa de los pliegues longitudinales de la mucosa. Cuando el bolo alimenticio atraviesa el esófago la luz se expande sin producir lesión de la mucosa.

La **mucosa** que tapiza el esófago en toda su longitud posee un epitelio estratificado plano no queratinizado (Fig. 17.3 y Lámina 54, p. 606). Sin embargo, en muchos animales el epitelio está queratinizado, lo cual es un reflejo de una dieta consistente en alimentos toscos. En los seres humanos las células superficiales pueden exhibir algunos gránulos de queratohialina pero normalmente no ocurre queratinización. La lámina propia subyacente es semejante a la del resto del tubo digestivo; hay tejido linfático difuso distribuido en toda su extensión y nódulos linfáticos con frecuencia en las cercanías de los conductos de las glándulas mucosas esofágicas (véase la p. 573). La parte más periférica de la mucosa, que corresponde a la muscular de la mucosa, está compuesta por músculo liso de orientación longitudinal que comienza más o menos a la altura del cartílago cricoides. Es extraordinariamente gruesa en la porción proximal del esófago y se supone que contribuye al acto de la deglución.

La **submucosa** consiste en un tejido conjuntivo denso no modelado que contiene vasos sanguíneos y linfáticos de calibre mayor, fibras nerviosas y células ganglionares. Las fibras nerviosas y las células ganglionares forman el plexo submucoso (plexo de Meissner). Aquí también hay glándulas (véase la p. 571). Además, el tejido linfático difuso y los nódulos linfáticos están sobre todo en las porciones superior e inferior del esófago, donde las glándulas submucosas son más predominantes.

La **muscular externa** se divide en dos estratos musculares: una capa circular interna y una capa longitudinal externa (Lámina 54, p. 606). Es diferente de la muscular externa del resto del tubo digestivo porque su tercio superior es de músculo estriado, una continuación del músculo de la faringe. En la muscular externa del tercio medio del esófago se mezclan y se entretejen haces de músculo estriado y músculo liso; la muscular externa del tercio inferior está compuesta exclusivamente por músculo liso como en el resto del tubo digestivo. Entre las capas musculares externa e interna hay un plexo nervioso que se denomina **plexo mientérico (plexo de Auerbach)**. Al igual que en el plexo submucoso (plexo de Meissner), aquí hay fibras nerviosas y células ganglionares. Este plexo inerva la muscular externa y estimula la actividad peristáltica.

Como ya se mencionó, el esófago está fijado a las estructuras contiguas en casi toda su longitud; por consiguiente, su capa más externa consiste en una adventicia de tejido conjuntivo laxo. Luego de introducirse en la cavidad abdominal, el breve resto del tubo que queda antes de su desembocadura en el estómago está cubierto por una serosa que corresponde al peritoneo visceral.

Las glándulas mucosas y submucosas del esófago secretan moco para lubricar y proteger la superficie luminal.

Las **glándulas** que hay en la pared del esófago son de dos tipos. Ambas secretan moco pero su ubicación es diferente.

- Las **glándulas esofágicas propiamente dichas** están en la submucosa, dispersas en toda la longitud del esófago pero un poco más concentradas en la mitad superior. Son glándulas tubuloacinosas compuestas, pequeñas (Fig. 17.4), cuyo conducto excretor está formado por un epitelio estratificado plano

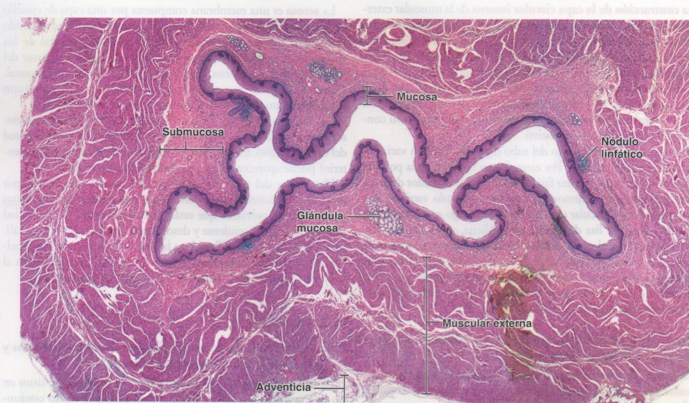


FIGURA 17.2 • Microfotografía de un corte transversal del esófago. Esta microfotografía muestra con poco aumento un corte del esófago teñido con H-E en el que se ve el plegamiento típico de la superficie interna que le imparte un aspecto irregular a la luz. La mucosa consiste en un epitelio estratificado plano bastante grueso, una capa delgada de lámina propia con nódulos linfáticos ocasionales y una muscular de la mucosa. En la submucosa hay glándulas secretoras de moco; sus conductos excretores, que desembocan en la luz del esófago, no son visibles en este corte. Por fuera de la submucosa en esta parte del esófago hay una muscular externa gruesa formada por una capa interna de músculo liso de disposición circular y una capa externa de células musculares lisas orientadas en sentido longitudinal. Justo por fuera de la muscular externa se ve la adventicia. 8 ×.

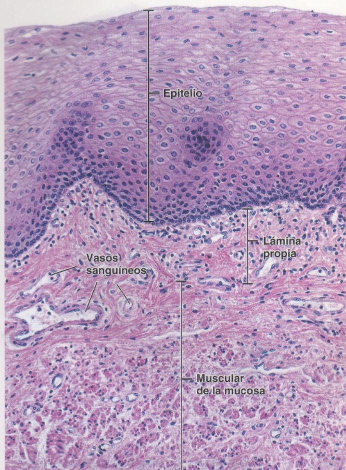


FIGURA 17.3 • Microfotografía de un corte de la mucosa esofágica. Esta microfotografía muestra con más aumento la mucosa de la pared del esófago en un preparado teñido con H-E. Se compone de un epitelio estratificado plano, una lámina propia y una muscular de la mucosa. El límite entre el epitelio y la lámina propia es nítido aunque irregular a causa de las papilas de tejido conjuntivo que lo empujan. El estrato basal del epitelio se tiñe con intensidad y aparece como una banda oscura porque las células basales son más pequeñas y tienen una relación nucleocitoplasmática elevada. Obsérvese que el tejido conjuntivo laxo de la lámina propia es muy celular y contiene muchos linfocitos. La parte más periférica de la mucosa corresponde a la muscular de la mucosa que se distribuye en dos capas (circular interna y longitudinal externa) con una orientación semejante a la de las capas de la muscular externa. 240 ×.

y suele ser obvio cuando aparece en los cortes porque tiene un aspecto dilatado.

- Las **glándulas esofágicas cardiales** se denominan así por su similitud con las glándulas cardiales del estómago y aparecen en la lámina propia de la mucosa. Están en la porción terminal del esófago y con frecuencia, aunque no siempre, en la porción inicial del tercio superior esofágico.

El moco producido por las glándulas esofágicas propiamente dichas es apenas ácido y tiene la función de lubricar la superficie luminal. Dado que la secreción es bastante viscosa, en los conductos excretores con frecuencia se producen quistes temporales. Las glándulas esofágicas cardiales producen un moco neutro. Las que están cerca del estómago protegen el esófago del reflujo del contenido gástrico. En ciertas condiciones, sin embargo, su eficacia no es completa y el reflujo excesivo produce **pirosis**, una sensación de ardor en el estómago que asciende por el esófago y se percibe profunda en el tórax. Este trastorno puede evolucionar hasta convertirse en una **enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD)** bien establecida.

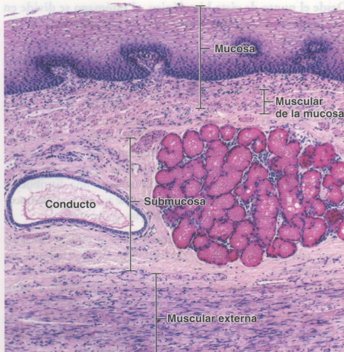


FIGURA 17.4 • Microfotografía de una glándula submucosa del esófago. Esta microfotografía es de un corte de esófago teñido con mucicarmín. En la submucosa se ve una glándula esofágica (teñida de rojo intenso por el carmín) y un conducto excretor contiguo. Estas pequeñas glándulas tubuloacinosas compuestas producen moco que lubrica la superficie epitelial del esófago. Obsérvese el moco teñido dentro del conducto excretor. El resto de la submucosa consiste en tejido conjuntivo denso no modelado. La capa interna de la muscular externa (*abajo*) está compuesta por músculo liso de disposición circular. 110 ×.

El músculo de la pared esofágica está inervado por los sistemas nerviosos somático y autónomo.

El **músculo estriado** de la parte superior del esófago está inervado por neuronas motoras somáticas del **nervio vago** (nervio craneal X) ubicadas en el núcleo ambiguo. El músculo liso de la parte inferior es inervado por neuronas motoras viscerales del mismo nervio (nervio craneal X) ubicadas en el núcleo motor dorsal. Estas neuronas motoras establecen sinapsis con neuronas posganglionares cuyos somas están en la pared del esófago.

ESTÓMAGO

El **estómago** es una región dilatada del tubo digestivo que está justo debajo del diafragma. Recibe el bolo de alimento macerado desde el esófago. La mezcla y la digestión parcial de los alimentos en el estómago por la acción de sus secreciones producen una mezcla líquida espesa denominada **quimo**. El quimo luego pasa al intestino delgado para continuar el proceso de digestión y absorción.

Desde el punto de vista histológico, el estómago se divide en tres regiones de acuerdo con el tipo de glándula que contiene cada una.

Los anatomistas subdividen el **estómago** en cuatro regiones. El **cardias** rodea el orificio de desembocadura del esófago; el **fundus** o **techo** se extiende por encima de un plano horizontal que atraviesa el orificio esofágico inferior; el **cuerpo** está ubicado por debajo de este plano y la **región pilórica** o **antropilórica** es la porción con forma de embudo que termina en el **píloro**, el grueso esfínter distal en el límite entre el estómago y el duodeno. Los histólogos también subdividen el estómago, pero sólo en tres regiones (Fig. 17.5). Estas subdivisiones no tienen su fundamento en una distribución topográfica sino en los tipos de glándulas que aparecen en la mucosa gástrica. Las regiones histológicas son las siguientes:

- **Región cardial (cardias)**, la parte cercana al orificio esofágico que contiene las glándulas cardiales (Fig. 17.6 y Lámina 55, p. 608).
- **Región pilórica (antro)**, la parte proximal con respecto al esfínter pilórico que contiene las glándulas pilóricas o antrales.
- **Región fúndica (fundus)**, la parte más grande del estómago que está situada entre el cardias y el antro pilórico y contiene las **glándulas fúndicas** o **gástricas** (véase la Fig. 17.6).

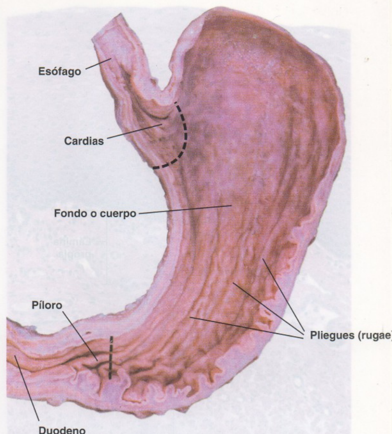


FIGURA 17.5 • Fotografía de un estómago humano hemiseccionado. Esta foto muestra la superficie mucosa de la pared posterior del estómago. Se ven abundantes pliegues longitudinales (*rugae*) que permiten la distensión del órgano conforme éste se llena. Las divisiones histológicas del estómago son diferentes de las anatómicas. Las primeras tienen su fundamento en los tipos de glándulas que hay en la mucosa. Desde el punto de vista histológico la porción del estómago contigua a la desembocadura del esófago es la región cardial (*cardias*) en la que se hallan las glándulas cardiales. Sus límites están señalados de manera aproximada por una *línea de puntos*. Una región apenas más grande que conduce hacia el esfínter pilórico, llamada región antropilórica (*píloro*) contiene las glándulas pilóricas. Otra *línea de puntos* indica su límite aproximado. El resto del estómago, la región fúndica (*fundus*), queda comprendido entre las dos *líneas de puntos* y contiene las glándulas fúndicas (gástricas).

Mucosa gástrica

Los pliegues longitudinales de la submucosa permiten la distensión del estómago cuando se llena.

El **estómago** conserva en toda su extensión el mismo modelo estructural general que consiste en una mucosa, una submucosa, una muscular externa y una serosa. La inspección de la **superficie interna** del estómago vacío permite descubrir varios pliegues longitudinales denominados **rugae** (arrugas gástricas), que son prominentes en las regiones más estrechas del órgano pero están poco de-sarrollados en la parte superior (véase la Fig. 17.5). Cuando el estómago se distiende por completo, los pliegues, que están compuestos por la mucosa y la submucosa subyacente, prácticamente desaparecen. Los pliegues no modifican la extensión de la superficie total sino que sirven para adaptar las capas luminales a la expansión y el llenado del estómago.

Al examinar la superficie interna del estómago con una lupa se detectan surcos o hendiduras poco profundas que dividen la mucosa en pequeñas regiones sobresalientes irregulares denominadas **regiones mamiladas** o sólo **mamelones**. Estos surcos acrecientan en pequeña medida la extensión de la superficie de la mucosa para la secreción.

Con un aumento mayor, en la superficie de la mucosa se discierne una gran cantidad de orificios. Éstos corresponden a las **fovéolas**, **fositas** o **criptas gástricas**, que se ven muy bien con el microscopio electrónico de barrido (Fig. 17.7). Las glándulas gástricas desembocan en el fondo de las fovéolas.

Células mucosas superficiales tapizan la superficie interna del estómago y las fositas gástricas.

El epitelio que reviste la superficie general de la mucosa del estómago y las fositas gástricas es simple cilíndrico. Las células cilíndricas reciben el nombre de **células mucosas superficiales**. Cada célula posee una gran dilatación apical llena de **gránulos de mucinógeno** y en su conjunto todo el epitelio forma una superficie secretora (Fig. 17.8). La dilatación por el cúmulo de gránulos ocupa la mayor parte del volumen celular. En los cortes de rutina teñidos con hematoxilina y eosina (H-E) de manera característica aparece vacía porque el mucinógeno se pierde durante la fijación y la deshidratación. Sin embargo, cuando el mucinógeno se conserva con la fijación adecuada, los gránulos se tiñen intensamente con azul de toluidina y con la técnica de PAS (ácido peryódico-reactivo de Schiff). La tinción con azul de toluidina refleja la presencia de muchos grupos aniónicos fuertes en la glucoproteína mucina, entre los cuales se destaca el bicarbonato.

El núcleo y el aparato de Golgi de las células mucosas superficiales están situados debajo de la acumulación de gránulos de mucinógeno. La región basal de la célula contiene pequeñas cantidades de retículo endoplasmático rugoso (RER) que le pueden impartir una basofilia leve al citoplasma de las muestras bien conservadas.

La secreción mucosa de las células mucosas superficiales se conoce como **moco visible** a causa de su aspecto turbio. Forma una

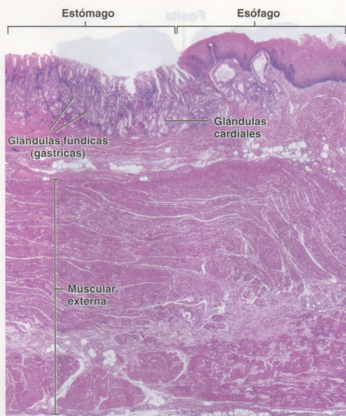
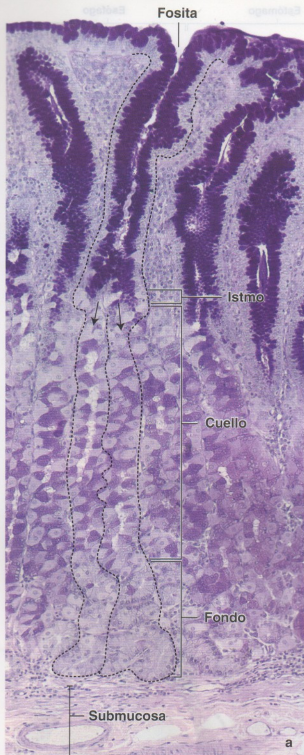


FIGURA 17.6 • **Microfotografía de la transición esofagogástrica.** Esta microfotografía muestra con poco aumento la transición entre el esófago y el estómago. En la transición esofagogástrica termina de manera súbita el epitelio estratificado plano del esófago y comienza el epitelio simple cilíndrico de la mucosa gástrica. La superficie del estómago contiene múltiples depresiones bastante profundas llamadas fovéolas o fositas gástricas que están formadas por el epitelio superficial. Las glándulas ubicadas en las cercanías del esófago, o sea las glándulas cardiales, desembocan en el fondo de estas fositas. Las glándulas fúndicas (gástricas) también desembocan en la base de las fositas gástricas y pueden verse en el resto de la mucosa. Obsérvese la muscular externa relativamente gruesa. 40 ×.





FIGURA 17.7 • **Superficie mucosa del estómago. a.** Microfotografía electrónica de barrido de la superficie mucosa del estómago. Las fositas gástricas contienen material de secreción, en su mayor parte moco (*flechas*). El moco de la superficie ha sido eliminado para que se vean las células mucosas superficiales. 1.000 ×. **b.** Imagen con más aumento que muestra la superficie apical de las células mucosas superficiales que tapizan la superficie luminal del estómago y las fositas gástricas. Obsérvese la forma poliédrica alargada de las células. 3.000 ×.



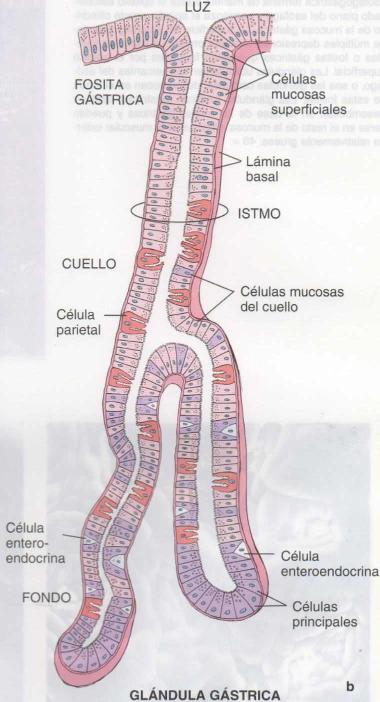


FIGURA 17.8 • Glándulas fúndicas (gástricas). a. En esta microfotografía se ve la mucosa fúndica en un corte teñido con azul Alcian/PAS para detectar mucinas. Obsérvese que el epitelio superficial se invagina para formar las fositas o fovéolas gástricas. Las células mucosas superficiales y las células que tapizan las fositas gástricas se identifican con facilidad en este preparado porque el moco neutro que hay en estas células se tiñe intensamente. Una de las fositas gástricas y su glándula fúndica asociada han sido delimitadas por las *líneas de puntos.* Esta glándula es tubular simple ramificada (las *flechas* indican el patrón de ramificación) y se extiende desde el fondo de la fosita gástrica hasta la muscular de la mucosa. Nótense los segmentos de la glándula: el istmo breve que es el sitio de las divisiones celulares; el cuello de gran longitud relativa y un fondo más corto y más ancho. La secreción mucinosa de las células mucosas del cuello es diferente de la producida por las células mucosas superficiales, como lo demuestra la tinción *púrpura más clara* en esta región de la glándula. 320 ×. **b.** Diagrama esquemático de una glándula fúndica en el que se ilustra la relación de la glándula con la fovéola gástrica. Obsérvese que la región del istmo contiene células en división y células indiferenciadas; la región del cuello posee las llamadas células mucosas del cuello, células parietales y células enteroendocrinas, incluso células APUD (captadoras y descarboxiladoras de precursores amínicos). Las células parietales son grandes células acidófilas, piramidales o piriformes, que están en toda la glándula. El fondo de la glándula contiene sobre todo células principales, algunas células parietales y varios tipos de células enteroendocrinas.

gruesa cubierta viscosa gelificada que se adhiere a la superficie epitelial y la protege contra la abrasión de los componentes más ásperos del quimo. Además, su **concentración alta de bicarbonato y potasio** protege el epitelio del contenido ácido del jugo gástrico. El bicarbonato que torna alcalino el moco es secretado por las células superficiales, pero su restricción en la cubierta de moco le impide mezclarse con rapidez con el contenido de la luz gástrica. Por último, parece que las **prostaglandinas (PGE_2)** desempeñan un papel importante como protectoras de la mucosa gástrica. Estimulan la secreción de bicarbonato y aumentan el espesor de la capa de moco con vasodilatación asociada en la lámina propia. Esta acción mejora la entrega de sustancias nutritivas a cualquier región lesionada de la mucosa gástrica, lo cual torna óptimas las condiciones para la reparación del tejido.

El revestimiento del estómago no cumple una función absortiva importante. No obstante, un poco de agua, sales y compuestos químicos liposolubles pueden absorberse a través de la mucosa gástrica; el alcohol y ciertos fármacos, por ejemplo la aspirina y los antiinflamatorios no esteroides (AINE), se introducen en la lámina propia mediante la lesión del epitelio superficial. Incluso dosis pequeñas de aspirina suprimen la producción de las prostaglandinas protectoras por la mucosa gástrica. Además, el contacto directo de la aspirina con la pared del estómago interfiere las propiedades hidrófobas de la mucosa gástrica.

Glándulas fúndicas de la mucosa gástrica

Las glándulas fúndicas producen el jugo gástrico.

Las **glándulas fúndicas**, también llamadas **glándulas gástricas**, están en toda la mucosa del estómago excepto en las regiones relativamente pequeñas que corresponden al cardias y al antro pilórico. Las **glándulas fúndicas** son glándulas tubulares simples ramificadas que se extienden desde el fondo de las fovéolas gástricas hasta la muscular de la mucosa (véase la Fig. 17.8). Entre la **fovéola** y la glándula que está debajo hay un corto segmento de conexión que se llama **istmo** y es el sitio donde se encuentran las células madre (nicho de células madre) que se replican y se diferencian. Las células destinadas a convertirse en células mucosas superficiales migran hacia arriba en las fositas gástricas en dirección a la superficie de la mucosa del estómago. Otras células migran hacia abajo para mantener la población del epitelio de la glándula fúndica. De manera característica, varias glándulas desembocan en una sola fosita gástrica. Cada glándula posee un **cuello** angosto y bastante largo y una **base** o **fondo** de más amplitud. La base de la glándula suele dividirse en dos y a veces en tres ramas que se enrollan levemente cerca de la muscular de la mucosa. Las células de las glándulas fúndicas producen el jugo gástrico (alrededor de 2 L/día) que contiene varias sustancias. Además de agua y electrolitos, el jugo gástrico contiene cuatro componentes principales:

- **Ácido clorhídrico (HCl)** en una concentración que va de 150 a 160 mmol/L y le imparte al jugo gástrico su pH bajo (< 1,0 a 2,0). Lo producen las **células parietales** e inicia la digestión de las proteínas de la dieta (promueve la hidrólisis ácida de sustratos). También convierte el pepsinógeno inactivo en la enzima activa pepsina. **Dado que el HCl es bacteriostático, la mayor parte de las bacterias que entran en el estómago con los alimentos ingeridos se destruyen. Sin embargo, algunas bacterias pueden adaptarse al pH bajo del contenido gástrico. La Helicobacter pylori posee una gran cantidad de ureasa (la enzima que hidroliza la urea) en su citoplasma y en su membrana plasmática. Esta enzima muy activa crea una "nube de amoníaco" básica protectora alrededor de la bacteria, que le permite sobrevivir en el medio ácido del estómago (Recuadro 17.1).**
- **Pepsina**, una poderosa enzima proteolítica. Se forma a partir del **pepsinógeno** proveniente de las **células principales** por acción del HCl a un pH inferior a 5. La pepsina hidroliza las proteínas a péptidos pequeños al escindir enlaces peptídicos internos. Los péptidos son digeridos adicionalmente hasta sus aminoácidos constitutivos por enzimas que hay en el intestino delgado.
- **Moco**, una cubierta protectora contra el ácido gástrico que producen varios tipos de células mucosecretoras. El moco y el bicarbonato atrapado dentro de la cubierta mucosa mantienen un pH neutro y contribuyen a la llamada **barrera fisiológica de la mucosa gástrica**. Además, el moco actúa como una barrera física entre las células de la mucosa gástrica y el material ingerido que está dentro de la luz del estómago.
- **Factor intrínseco**, una glucoproteína secretada por las **células parietales** que se fija a la vitamina B_{12}. Es indispensable para la absorción de esta vitamina, lo cual ocurre en la porción distal del íleon. **La falta de factor intrínseco conduce a la anemia perniciosa y a la deficiencia de vitamina B_{12}** (véase el Recuadro 17.1).

Además, las **células enteroendocrinas** de las glándulas fúndicas producen **gastrina** y otras sustancias de tipo hormonal que se secretan hacia la lámina propia donde se introducen en la circulación sanguínea o actúan localmente sobre otras células epiteliales gástricas.

Las glándulas fúndicas están compuestas por cuatro tipos celulares con funciones diferentes.

Las células que componen las glándulas fúndicas pertenecen a cuatro tipos funcionales. Cada uno tiene un aspecto distintivo. Además, también hay células indiferenciadas que dan origen a los tipos celulares maduros. Las diversas células de las que están compuestas las glándulas gástricas son las siguientes:

- **Células mucosas del cuello**
- **Células principales** o **adelomorfas**
- **Células parietales** o **delomorfas**, también llamadas células oxínticas
- **Células enteroendocrinas**
- **Células madre adultas indiferenciadas**

Las células mucosas del cuello están en la región del cuello de la glándula y se hallan entremezcladas con las células parietales.

Como su nombre lo indica, las **células mucosas del cuello** están situadas en la región del cuello de la glándula fúndica. Entre los grupos de estas células suele haber entremezcladas células parietales. La célula mucosa del cuello es mucho más corta que la célula mucosa superficial y contiene bastante menos mucinógeno en el citoplasma apical. Por ende, estas células no exhiben una dilatación apical prominente. Asimismo, el núcleo tiene la tendencia a ser esferoidal en comparación con el núcleo alargado más prominente de la célula mucosa superficial.

Las células mucosas del cuello secretan un **moco soluble (líquido)** a diferencia del **moco insoluble (viscoso)** y **turbio** producido por la célula mucosa superficial. La liberación de los gránulos de mucinógeno es inducida por la estimulación vagal; en consecuen-

• RECUADRO 17.1 Correlación clínica: anemia perniciosa y enfermedad ulcerosa péptica

La **aclorhidria** es una enfermedad autoinmunitaria crónica que se caracteriza por la destrucción de la mucosa gástrica. En consecuencia, por la falta de células parietales no se secreta factor intrínseco, lo cual conduce a la aparición de **anemia perniciosa**. La carencia de factor intrínseco es la causa más común de deficiencia de vitamina B_{12}. Sin embargo, otros factores, como la proliferación excesiva de bacterias anaeróbicas gramnegativas en el intestino delgado, se asocian con deficiencia de vitamina B_{12}. Estas bacterias se fijan al complejo vitamina B_{12}-factor intrínseco e impiden su absorción. Las infestaciones por platelmintos parásitos también causan síntomas clínicos de anemia perniciosa. Dado que el hígado tiene grandes reservas de vitamina B_{12}, la enfermedad con frecuencia pasa inadvertida hasta mucho después de que han ocurrido alteraciones significativas de la mucosa gástrica.

Otra causa de baja secreción de factor intrínseco y ulterior anemia perniciosa es la destrucción del epitelio gástrico en la gastrectomía parcial o total. La pérdida del epitelio gástrico funcional también ocurre en la **enfermedad ulcerosa péptica** crónica o recidivante. A menudo, incluso las regiones con úlceras curadas producen una cantidad insuficiente de factor intrínseco. La destrucción repetida del epitelio y la cicatrización ulterior de la mucosa gástrica pueden reducir de manera significativa la cantidad de mucosa funcional.

Los **fármacos antagonistas de los receptores histamínicos H_2**, como la ranitidina y la cimetidina, que bloquean la unión de la histamina a sus receptores en la mucosa gástrica, suprimen la producción tanto de ácido como de factor intrínseco y se han utilizado mucho en el tratamiento de las úlceras pépticas. Estos compuestos farmacológicos impiden la erosión adicional de la mucosa y promueven la curación de la superficie ya erosionada. No obstante, su uso prolongado puede causar deficiencia de vitamina B_{12}. Recien-temente se han diseñado nuevos inhibidores de bombas protónicas (p. ej., omeprazol y lansoprazol) que suprimen la acción de la ATPasa de H^+/K^+. Estos fármacos inhiben la producción de ácido en las células parietales sin afectar la secreción del factor intrínseco.

Aunque en general se creía que las células parietales eran la diana directa de los fármacos antagonistas de los receptores H_2, estudios recientes con una combinación de hibridación in situ, histoquímica y tinción con anticuerpos han permitido comprobar inesperadamente que los plasmocitos secretores de inmunoglobulina A (IgA) y algunos de los macrófagos de la lámina propia exhiben una reacción positiva para el mRNA de receptor de gastrina y no las células parietales. Estos hallazgos indican que los agentes utilizados para tratar las úlceras pépticas actuarían directamente sobre los plasmocitos o los macrófagos y que estas células luego transmitirían sus efectos a las células parietales para inhibir la secreción de HCl. El factor que media la interacción entre las células del tejido conjuntivo y las células epiteliales todavía no ha sido identificado.

Datos recientes, sin embargo, indican que la mayor parte de las úlceras pépticas comunes (95%) en realidad son causadas por una infección crónica de la mucosa gástrica producida por la bacteria *Helicobacter pylori*. En su superficie se expresan antígenos lipopolisacáridos que remedan los de las células epiteliales gástricas humanas. Este fenómeno de simulación parece causar una tolerancia inmunológica inicial ante el agente patógeno por parte del sistema inmunitario del hospedador, lo cual contribuye a acrecentar la infección y por último estimula la producción de anticuerpos. Estos anticuerpos contra *H. pylori* se fijan a la mucosa gástrica y lesionan las células epiteliales. El tratamiento comprende la erradicación de la bacteria con antibióticos. Estos tratamientos para la enfermedad ulcerosa han tornado infrecuentes las intervenciones quirúrgicas comunes de tiempos pasados.

cia, la secreción desde estas células no ocurre en el estómago en reposo.

Las células principales están ubicadas en la parte profunda de las glándulas fúndicas.

Las **células principales** o **adelomorfas** son células secretoras de proteínas típicas (Fig. 17.9 y Lámina 57, p. 612). El RER abundante en el citoplasma basal le imparte a esta región de la célula un aspecto basófilo, mientras que el citoplasma apical es eosinófilo a causa de los gránulos de secreción, también llamados gránulos de cimógeno porque contienen precursores enzimáticos. La basofilia en particular permite la fácil identificación de estas células en los cortes teñidos con H-E. La eosinofilia puede ser débil o no ser visible cuando los gránulos de secreción no se han conservado de manera adecuada. Las células principales secretan **pepsinógeno** y una lipasa débil. Al contacto con el jugo gástrico ácido, el pepsinógeno se convierte en pepsina, una enzima proteolítica.

Las células parietales secretan HCl y factor intrínseco.

Las **células parietales**, **delomorfas** u **oxínticas** están en el cuello de las glándulas fúndicas entre las células mucosas del cuello y en la parte más profunda de la glándula. Tienen la tendencia a ser más abundantes en los segmentos superior y medio del cuello. Son células grandes a veces binucleadas y en los cortes aparecen más o menos triangulares con el vértice dirigido hacia la luz glandular y la base apoyada sobre la lámina basal. El núcleo es esferoidal y el citoplasma se tiñe con la eosina y otros colorantes ácidos. Su tamaño y sus propiedades tintoriales distintivas permiten distinguirlas con facilidad de las demás células de las glándulas fúndicas.

Al examinarlas con el microscopio electrónico de transmisión (MET), las células parietales (Fig. 17.10) exhiben un **sistema de canalículos intracelulares** extenso que está en comunicación con la luz de la glándula. Desde la superficie de los canalículos se proyecta una gran cantidad de microvellosidades y en el citoplasma contiguo a ellos hay un **sistema membranoso tubulovesicular** complejo. En una célula en proceso de secreción activa la cantidad de microvellosidades en los canalículos aumenta y el sistema tubulovesicular disminuye mucho o desaparece por completo. Las mem-

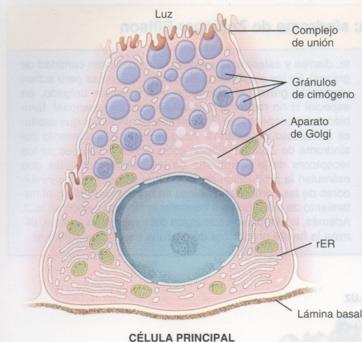


FIGURA 17.9 • **Diagrama de una célula principal.** La gran cantidad de RER en la porción basal de la célula es la causa de la intensa basofilia que se ve con el microscopio óptico. Las vesículas de secreción (gránulos de cimógeno) que contienen pepsinógeno y una lipasa débil no siempre se conservan de manera adecuada y por ello la tinción de la región apical del citoplasma es un tanto variable. Esta célula sintetiza y secreta el precursor enzimático del jugo gástrico.

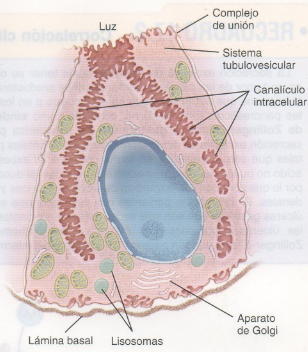


FIGURA 17.10 • **Diagrama de una célula parietal.** El citoplasma de la célula parietal se tiñe con la eosina a causa de la abundancia de membrana que forma los canalículos intracelulares, el sistema tubulovesicular y las mitocondrias y de la relativa escasez de ribosomas. Esta célula produce HCl y factor intrínseco.

branas del sistema tubulovesicular sirven como un reservorio de membrana plasmática provista de **bombas protónicas** activas. Este material de membrana puede insertarse en la membrana plasmática de los canalículos para aumentar la extensión de su superficie y la cantidad de bombas de protones disponibles para la producción de ácido clorhídrico. Mitocondrias abundantes con crestas complejas y muchos gránulos en la matriz proveen la gran cantidad de energía necesaria para la secreción de ácido.

El HCl se produce en la luz de los canalículos intracelulares.

Las **células parietales** poseen tres tipos diferentes de receptores de membrana para sustancias que activan la secreción del HCl, a saber: **receptores de gastrina**, **receptores histamínicos H_2** y **receptores acetilcolínicos M_3**. La activación del receptor gastrínico por la **gastrina**, una hormona peptídica gastrointestinal, es el mecanismo principal para la estimulación de la célula parietal (Recuadro 17.2). Luego de la estimulación ocurren varios fenómenos que conducen a la producción del HCl (Fig. 17.11):

- **Producción de iones H^+** en el citoplasma de la célula parietal por acción de la enzima anhidrasa carbónica. Esta enzima hidroliza ácido carbónico (H_2CO_3) a H^+ y HCO_3^-. El dióxido de carbono (CO_2) necesario para la síntesis del ácido carbónico se difunde hacia la célula a través de la membrana basal desde los capilares sanguíneos de la lámina propia.
- **Transporte de iones H^+** desde el citoplasma a través de la membrana plasmática hacia la luz del canalículo por acción de la bomba protónica (ATPasa de Na^+/K^+). Al mismo tiempo se transporta K^+ desde el canalículo hacia el citoplasma celular en intercambio por los iones H^+.
- **Transporte de K^+ y Cl^-** desde el citoplasma de la célula parietal hacia la luz del canalículo mediante la activación de canales de K^+ y de Cl^- (uniportadores) en la membrana plasmática.
- **Formación de HCl** a partir del H^+ y del Cl^- que se transportaron hacia la luz del canalículo.

En los seres humanos el **factor intrínseco** es secretado por las células parietales (en otras especies las encargadas de hacerlo son las células principales). Su secreción se desencadena por la estimulación de los mismos receptores que desencadenan la secreción del ácido gástrico. **El factor intrínseco es una glucoproteína de 44 kDa que forma un complejo con la vitamina B_{12} en el estómago y en el duodeno, un paso necesario para la absorción ulterior de la vitamina en el íleon. Los autoanticuerpos dirigidos contra el factor intrínseco o las células parietales mismas conducen a una deficiencia del factor, lo cual resulta en malabsorción de la vitamina B_{12} y anemia perniciosa (véase el Recuadro 17.1).**

Las células enteroendocrinas secretan sus productos hacia la lámina propia o hacia los vasos sanguíneos subyacentes.

En todos los niveles de la glándula fúndica hay **células enteroendocrinas**, aunque tienden a prevalecer un poco más en la base (Recuadro 17.3). En general a lo largo del tubo digestivo se identifican **dos tipos de células enteroendocrinas**. La mayor parte son células pequeñas que están apoyadas sobre la lámina basal y no siempre alcanzan la luz; estas células se conocen como **células ente-**

• RECUADRO 17.2 Correlación clínica: síndrome de Zollinger-Ellison

La secreción excesiva de **gastrina** suele tener su origen en un tumor de las células enteroendocrinas productoras de la hormona que están ubicadas en el duodeno o en los islotes pancreáticos. Este trastorno, conocido como **síndrome de Zollinger-Ellison** o **gastrinoma**, se caracteriza por la secreción excesiva de ácido clorhídrico por las células parietales que son estimuladas en forma continua. El exceso de ácido no puede neutralizarse adecuadamente en el duodeno, por lo que conduce a la formación de úlceras gástricas y duodenales. El 95% de los pacientes con este síndrome sufren úlceras gástricas que son seis veces más prevalecientes que las úlceras duodenales. Las personas con síndrome de Zollinger-Ellison pueden padecer dolor abdominal intermitente, diarrea y esteatorrea (deposiciones con gran cantidad de grasas). En los pacientes que no tienen síntomas pero sufren ulceración grave del estómago y el intestino delgado, en especial si no responden al tratamiento convencional, también debe sospecharse la existencia de un tumor que produce un exceso de gastrina. Antiguamente el tratamiento del síndrome de Zollinger-Ellison comprendía el bloqueo de los receptores de la membrana de las células parietales que estimulan la producción de HCl. En la actualidad, los inhibidores de las bombas protónicas se han convertido en el tratamiento de elección para controlar la hipersecreción de HCl. Además, la extirpación quirúrgica del tumor, si es posible, elimina la fuente productora de gastrina y alivia los síntomas.

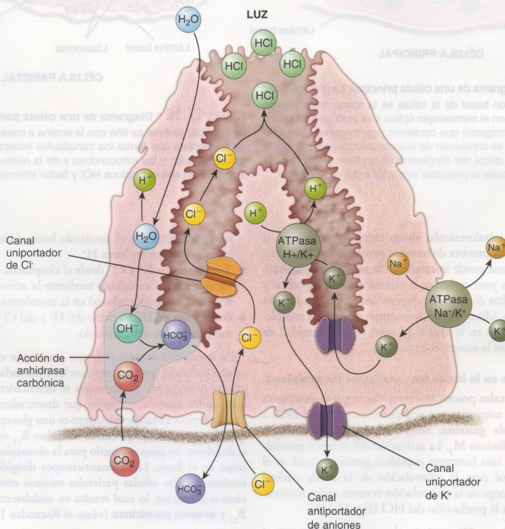


FIGURA 17.11 • Diagrama de la síntesis de HCl por la célula parietal. Luego de la estimulación de la célula parietal, la producción del HCl ocurre en varias etapas. El dióxido de carbono (CO_2) de la sangre se difunde hacia la célula a través de la membrana basal para formar H_2CO_3. El H_2CO_3 se disocia en H^+ y HCO_3^-. La reacción es catalizada por la anhidrasa carbónica que lleva a la producción de iones H^+ en el citoplasma, los cuales después son transportados a través de la membrana hacia la luz del canalículo intracelular por la ATPasa H^+/K^+ (bomba protónica). Al mismo tiempo, el K^+ que hay dentro del canalículo se transporta hacia el interior de la célula en intercambio con los iones H^+. Iones Cl^- también son transportados desde el citoplasma de la célula parietal hacia la luz del canalículo por canales de Cl^- que hay en la membrana. Luego se forma HCl a partir de H^+ y Cl^-. Los canales aniónicos de HCO_3^-/Cl^- mantienen la concentración normal de ambos iones en la célula, al igual que la ATPasa de Na^+/K^+ en la membrana celular basolateral.

roendocrinas "**cerradas**" (Fig. 17.12a, b y Lámina 57, p. 612). Algunas, sin embargo, poseen una extensión citoplasmática delgada con microvellosidades que están expuestas en la luz de la glándula (Fig. 17.12c); estas células reciben el nombre de **células enteroendocrinas** "**abiertas**". En la actualidad se sabe que las células abiertas son **quimiorreceptores primarios** que examinan el contenido de la luz glandular y liberan hormonas según la información obtenida en ese proceso. Los receptores del gusto, semejantes a los que hay en los corpúsculos gustativos de la mucosa bucal especializada (p. 530), detectan los sabores dulce, amargo y umami y ahora

• RECUADRO 17.3 Consideraciones funcionales: el sistema endocrino gastrointestinal

Las **células enteroendocrinas** son células especializadas que están en la mucosa del sistema digestivo. Comprenden menos del 1% de todas las células epiteliales del tubo digestivo pero en conjunto forman el "órgano" endocrino más grande de la economía. Las células enteroendocrinas también se encuentran en los conductos excretores del páncreas, las vías biliares y el sistema respiratorio, otro derivado endodérmico que se origina en un divertículo del epitelio del intestino anterior embrionario. Dado que se parecen mucho a las células neurosecretoras del sistema nervioso central (SNC) que secretan muchas de las mismas hormonas, moléculas de señal y agentes reguladores, las células enteroendocrinas también reciben el nombre de **células neuroendocrinas**. La mayor parte de estas células endocrinas no se agrupan en cúmulos en ninguna parte específica del tubo digestivo sino que se distribuyen aisladamente por todo el epitelio gastrointestinal. Por esa razón también se describen como una parte constitutiva del **sistema neuroendocrino difuso (DNES)**. La Figura 17.13 indica las partes del tubo digestivo desde donde las hormonas se liberan hacia la sangre. Una excepción notable a este patrón de distribución se encuentra en el páncreas. Allí las células enteroendocrinas derivadas de los brotes pancreáticos que también tienen su origen en el intestino anterior del embrión forman cúmulos especializados que se conocen como **islotes endocrinos de Langerhans** (véase la p. 649).

Según la opinión actual, el DNES incluye tanto neuronas como células endocrinas que comparten características comunes, como la expresión de marcadores específicos (p. ej., neuropéptidos, cromograninas y enzimas procesadoras de neuropéptidos) y la presencia de gránulos de secreción con centro denso. Los productos de secreción de las células enteroendocrinas derivan de una gran variedad de genes; se expresan de diferentes formas a causa del corte y empalme alternativos y el procesado diferencial. La secreción de las células enteroendocrinas es regulada por receptores acoplados a proteínas G y por actividad de la tirosina cinasa. Hay indicios de que la cromogranina A regula la biosíntesis de los gránulos de secreción de centro denso, mientras que la cromogranina B controla la clasificación y el envasado en vesículas de secreción de los péptidos producidos. En el Cuadro 17.1 se ofrece una lista de las hormonas gastrointestinales importantes, sus sitios de origen y sus funciones principales.

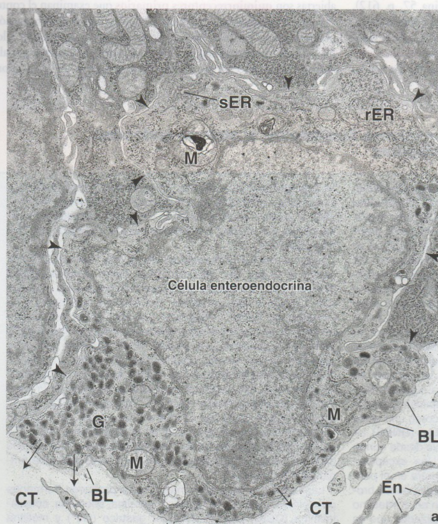
Las transformaciones neoplásicas de las células DNES son la causa del desarrollo de los **tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (GEP)**. Estos tumores son neoplasias infrecuentes del tubo digestivo y el páncreas que a menudo secretan agentes con actividad hormonal y producen síndromes clínicos bien definidos. El apéndice es el sitio de origen gastrointestinal más común de los tumores neuroendocrinos. El **síndrome carcinoide**, causado por la liberación de una gran variedad de sustancias con actividad hormonal por las células del tumor, constituye el ejemplo clásico. Los signos y los síntomas comprenden diarrea (debida a serotonina), episodios de rubefacción (enrojecimiento de la cara, el cuello y el tórax superior, con sensación de calor, por vasodilatación súbita), broncoconstricción y valvulopatía cardíaca derecha.

Algunas células enteroendocrinas pueden ser clasificables desde el punto de vista funcional como **células APUD** (*Amine Precursor Uptake and Decarboxylation cells* = células que captan y descarboxilan precursores amínicos). Sin embargo, no deben confundirse con las células APUD que derivan de la cresta neural embrionaria y migran hacia otros sitios del organismo. Las células APUD secretan una gran variedad de sustancias reguladoras en tejidos y órganos entre los cuales se incluyen el epitelio respiratorio, la médula suprarrenal, los islotes de Langerhans, la glándula tiroides (células parafoliculares) y la hipófisis (glándula pituitaria). Las células enteroendocrinas se diferencian a partir de la progenie de las mismas células madre de las que derivan todas las demás células epiteliales del tubo digestivo. Que dos células diferentes sinteticen productos similares no implica que tengan el mismo origen.

Las células enteroendocrinas no sólo producen hormonas gastrointestinales como gastrina, ghrelina, secretina, colecistocinina (CCK), péptido inhibidor gástrico (GIP) y motilina sino también **hormonas paracrinas**. Una hormona paracrina se diferencia de una hormona endocrina porque se difunde localmente hacia su diana celular en vez de ser transportada por el torrente sanguíneo hacia una célula efectora. Una sustancia bien conocida que parece que actúa como hormona paracrina dentro del tubo digestivo y del páncreas es la somatostatina, que inhibe otras células endocrinas gastrointestinales e insulares pancreáticas.

Además de las hormonas gastrointestinales establecidas, varios péptidos gastrointestinales aún no se han clasificado de manera definitiva como hormonas endocrinas ni como hormonas paracrinas. Estos péptidos se designan con el nombre de **hormonas presuntas** o **candidatos hormonales**.

Otros agentes con actividad local que se han aislado de la mucosa gastrointestinal son **neurotransmisores**. Estos agentes se liberan desde terminaciones nerviosas cercanas a la diana celular, por lo general las células del músculo liso de la muscular de la mucosa, la muscular externa o la túnica media de un vaso sanguíneo. Las células enteroendocrinas también pueden secretar neurotransmisores que activan neuronas aferentes y enviar señales al SNC y a la división entérica del sistema nervioso autónomo. Además de acetilcolina (que no es un péptido), los péptidos hallados en las fibras nerviosas del tubo digestivo son: péptido intestinal vasoactivo (VIP), bombesina y encefalinas. En consecuencia, un péptido particular puede ser producido por células endocrinas y paracrinas y también puede estar localizado en fibras nerviosas.



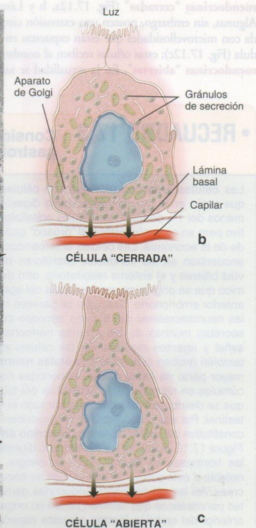


FIGURA 17.12 • Microfotografía electrónica y diagramas de células enteroendocrinas. a. Esta microfotografía electrónica muestra un ejemplo de una célula enteroendocrina "cerrada". Las *puntas de flecha* señalan los límites entre la célula enteroendocrina y las células epiteliales contiguas. La base de la célula enteroendocrina está apoyada sobre la lámina basal (*BL*). Esta célula no se extiende hacia la superficie luminal del epitelio. Los abundantes gránulos de secreción (*G*) de la base celular se secretan hacia el tejido conjuntivo (*CT*), a través de la lámina basal, en el sentido que indican las *flechas*. *En,* endotelio de un capilar; *M,* mitocondrias; *rER,* retículo endoplasmático rugoso; *sER,* retículo endoplasmático liso. **b.** Este diagrama de una célula enteroendocrina "cerrada" muestra que la célula no llega a la superficie libre del epitelio. Los gránulos de secreción suelen desaparecer durante la técnica histológica de rutina y, dado que la célula no posee otros orgánulos de propiedades tintoriales distintivas, el núcleo está rodeado por una pequeña cantidad de citoplasma claro en los cortes teñidos con H-E. **c.** La célula enteroendocrina "abierta" se extiende hasta la superficie epitelial. Las microvellosidades en la superficie apical de estas células poseen receptores del gusto y son capaces de detectar estímulos dulces, amargos y umami. Estas células actúan como células quimiorreceptoras que examinan el medio en la superficie del epitelio. Participan en una regulación de la secreción de las hormonas gastrointestinales.

se han identificado en la superficie libre de las células enteroendocrinas abiertas. Pertenecen a las familias T1R y T2R de receptores acoplados a proteínas G que se describen en el Capítulo 16 (p. 531). La secreción desde las células cerradas, sin embargo, es regulada por el contenido luminal en forma indirecta a través de mecanismos nerviosos y paracrinos.

Las microfotografías electrónicas permiten ver pequeños gránulos de secreción limitados por membrana en todo el citoplasma; no obstante, en los cortes teñidos con H-E es típico que los gránulos hayan desaparecido y el citoplasma se vea claro a causa de la falta de suficiente material tingible. Aunque estas células con frecuencia son difíciles de identificar a causa de su tamaño reducido y de la falta de tinción distintiva, el citoplasma celular claro a veces se destaca en contraste con las células principales o parietales contiguas, lo cual permite reconocerlas con más facilidad.

La nomenclatura de las células enteroendocrinas en la bibliografía antigua hacía referencia a su capacidad de tinción con sales de plata o cromo (o sea, células enterocromafines, células argentafines y células argirófilas). En la actualidad estas células se identifican y se caracterizan por métodos inmunoquímicos de tinción que detectan los más de 20 agentes reguladores peptídicos y polipeptídicos de tipo hormonal que secretan (en la Fig. 17.13 y en los Cuadros 17.1 y 17.2 se mencionan muchos de estos agentes y se describen sus acciones). Con la ayuda del MET y de acuerdo con el tamaño, la forma y la densidad de los gránulos de secreción se pudieron identificar por lo menos 17 tipos diferentes de células enteroendocrinas.

Glándulas cardiales de la mucosa gástrica

Las glándulas cardiales están compuestas por células secretoras de moco.

Las **glándulas cardiales** están limitadas en una estrecha región del estómago (el cardias) que rodea el orificio esofágico inferior. Su secreción, combinada con la de las glándulas esofágicas cardiales, contribuye al jugo gástrico y también ayuda a proteger el epitelio esofágico contra el reflujo ácido del estómago. Las glándulas son tubulares, un poco tortuosas y a veces ramificadas (Fig. 17.14 y Lámina 56, p. 610). Están compuestas principalmente por células secretoras de moco con ocasionales células enteroendocrinas entremezcladas. Las células mucosecretoras son de aspecto similar al de las células de las glándulas esofágicas cardiales. Poseen un núcleo basal aplanado y el citoplasma apical típicamente está repleto de gránulos de mucinógeno. Un conducto breve formado por células cilíndricas con núcleos alargados se interpone entre la porción secretora de la glándula y las fositas poco profundas hacia las cuales secretan las glándulas. El conducto es el sitio en el que se producen las células mucosas superficiales y las células glandulares.

Glándulas pilóricas de la mucosa gástrica

Las células de las glándulas pilóricas son semejantes a las células mucosas superficiales y contribuyen a proteger la mucosa del antro pilórico.

Las **glándulas pilóricas** están situadas en el antro pilórico (la parte del estómago ubicada entre el cuerpo y el píloro). Son glándulas tubulares, enrolladas y ramificadas (Lámina 58, p. 614). La luz es relativamente amplia y las células secretoras tienen un aspecto semejante al de las células mucosas superficiales, lo cual indica una secreción bastante viscosa. Entremezcladas con las células del

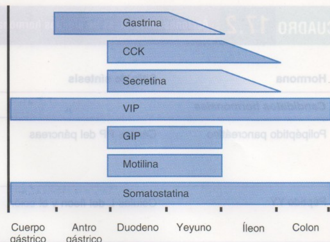


FIGURA 17.13 • Hormonas gastrointestinales. En este diagrama esquemático se indica la distribución de las hormonas peptídicas gastrointestinales producidas por las células enteroendocrinas del tubo digestivo. *CCK*, colecistocinina; *VIP*, péptido intestinal vasoactivo; *GIP*, péptido inhibidor gástrico (Johnson LR. Gastrointestinal Physiology. St. Louis: Mosby-Year Book; 1997. Modificado).

CUADRO 17.1 Acciones fisiológicas de algunas hormonas gastrointestinales

Hormona	Sitio de síntesis	Acción principal: Estimula	Acción principal: Inhibe
Gastrina	Células G del estómago	Secreción ácida gástrica	
Ghrelina	Células G del estómago	Secreción de STH Apetito y percepción de hambre	Metabolismo de los lípidos Utilización de las grasas en el tejido adiposo
Colecistocinina (CCK)	Células I del duodeno y el yeyuno	Contracción de la vesícula biliar Secreción de enzimas pancreáticas Secreción del ión bicarbonato por el páncreas Crecimiento pancreático	Vaciamiento gástrico
Secretina	Células S del duodeno	Secreción de enzimas pancreáticas Secreción del ión bicarbonato por el páncreas Crecimiento pancreático	Secreción ácida gástrica
Péptido inhibidor gástrico (GIP)	Células K del duodeno y el yeyuno	Liberación de insulina	Secreción ácida gástrica
Motilina	Células Mo del duodeno y el yeyuno	Motilidad gástrica Motilidad intestinal	

Johnson LR. Essential Medical Physiology. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. Modificado. *STH*, somatotrofina

CUADRO 17.2 Acciones fisiológicas de algunas hormonas gastrointestinales

Hormona	Sitio de síntesis	Acción principal: Estimula	Acción principal: Inhibe
Candidatos hormonales			
Polipéptido pancreático	Células PP del páncreas	Vaciamiento gástrico y movilidad intestinal	Secreción de enzimas pancreáticas Secreción del ión bicarbonato por el páncreas
Péptido YY	Células L del íleon y el colon	Absorción de agua y electrolitos en el colon	Secreción ácida gástrica Vaciamiento gástrico Ingesta de alimento
Péptido símil glucagón 1 (GLP-1)	Células L del íleon y el colon	Liberación de insulina	Secreción ácida gástrica Vaciamiento gástrico
Hormonas paracrinas			
Somatostatina	Células D de la mucosa de todo el tubo digestivo		Liberación de gastrina Secreción ácida gástrica Liberación de otras hormonas gastrointestinales
Histamina	Mucosa de todo el tubo digestivo	Secreción ácida gástrica	
Hormonas neuroendocrinas			
Bombesina	Estómago	Liberación de gastrina	
Encefalinas	Mucosa y músculo liso de todo el tubo digestivo	Contracción del músculo liso	Secreción intestinal
Péptido intestinal vasoactivo (VIP)	Mucosa y músculo liso de todo el tubo digestivo	Secreción de enzimas pancreáticas Secreción intestinal	Contracción del músculo liso Contracción esfinteriana

Johnson LR. Essential Medical Physiology. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. Modificado.

epitelio glandular hay células enteroendocrinas y a veces células parietales. Estas glándulas desembocan en fositas gástricas profundas que ocupan más o menos la mitad del espesor de la mucosa (Fig. 17.15).

Renovación celular epitelial en el estómago

Las células mucosas superficiales se renuevan cada 3 a 5 días más o menos.

La vida media relativamente corta de las **células mucosas superficiales** (3 a 5 días) está compensada por la actividad mitótica en el istmo, o sea el segmento estrecho que hay entre la fosita gástrica y la glándula fúndica (Fig. 17.16). El istmo de la glándula fúndica contiene un reservorio de células madre hísticas que sufren actividad mitótica y permite la renovación celular continua. La mayor parte de las células producidas en este sitio se convierten en células mucosas superficiales que migran hacia arriba a lo largo de la pared de la fosita hasta la superficie luminal del estómago y al final se exfolian hacia la luz gástrica.

Las células de las glándulas fúndicas tienen una vida media bastante prolongada.

Otras células del istmo migran hacia abajo hasta las glándulas gástricas para dar origen a las células parietales, las células principales, las células mucosas y las células enteroendocrinas que constituyen el epitelio glandular. La vida media de estas células es relativamente larga. Las **células parietales** son las que viven más tiempo (alrededor de 150 a 200 días). Aunque las células parietales derivan de las mismas células madre indiferenciadas, la duración de su vida es muy diferente. No hace mucho se esbozó la hipótesis de que las células parietales habrían evolucionado a partir del hongo llamado **Neurospora crassa** que antiguamente vivía en relación simbiótica con las células del estómago humano. El fundamento de esta hipótesis es que la bomba protónica humana (ATPasa de H^+/K^+) que hay en las células parietales guarda una semejanza genética notable con las bombas protónicas de este hongo. Se cree que el DNA fúngico fue tranlocado y ulteriormente incorporado en el núcleo de las células madre, tal vez con la ayuda de un virus.

Se calcula que las **células enteroendocrinas** y las **células principales** viven entre 60 y 90 días antes de ser reemplazadas por células nuevas que migran hacia abajo desde el istmo. Las **células mucosas del cuello**, en cambio, tienen una vida media mucho más corta, de alrededor de 6 días.

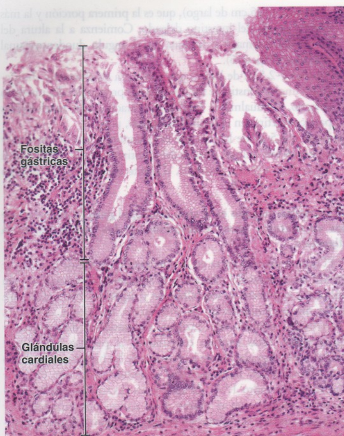


FIGURA 17.14 • **Microfotografía de glándulas cardiales.** Esta microfotografía muestra la transición esofagogástrica. Obsérvese el epitelio estratificado plano del esófago en el ángulo superior derecho de la imagen. Las glándulas cardiales son tubulares, un poco tortuosas y a veces ramificadas. Están compuestas principalmente por células mucosecretoras de aspecto similar al de las células de las glándulas esofágicas. La secreción mucosa alcanza la luz de la fosita gástrica a través de un conducto breve formado por células cilíndricas. 240 ×.

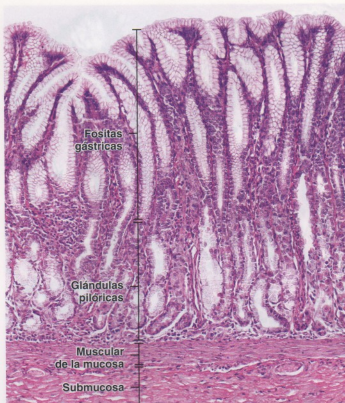


FIGURA 17.15 • **Microfotografía de glándulas pilóricas.** En esta microfotografía aparece un corte de la pared de la región antropilórica. Las glándulas pilóricas son bastante rectas en la mayor parte de su longitud pero se enrollan un poco cerca de la muscular de la mucosa. La luz es relativamente amplia y las células secretoras tienen un aspecto similar al de las células mucosas superficiales, lo que indica una secreción bastante viscosa. Están restringidas en la mucosa y vierten su producto en las fositas gástricas. Sin embargo, en los preparados de rutina teñidos con H-E el límite entre las fositas y las glándulas es difícil de determinar. 120 ×.

Lámina propia y muscular de la mucosa

La **lámina propia** del estómago es relativamente escasa y está restringida en los espacios estrechos que rodean las fositas gástricas y las glándulas. La estroma está compuesta en su mayoría por fibras reticulares con células musculares lisas y fibroblastos asociados. Otros componentes son las células del sistema inmunitario, a saber: linfocitos, plasmocitos, macrófagos y algunos eosinófilos. Cuando se produce inflamación, como con frecuencia es el caso, los neutrófilos también pueden ser prominentes. A veces también hay nódulos linfáticos que suelen introducirse en forma parcial en la muscular de la mucosa.

La **muscular de la mucosa** está formada por dos capas bastante delgadas que en general son una circular interna y otra longitudinal externa. En algunas regiones puede aparecer una tercera capa cuya orientación suele ser más o menos circular. Desde la capa interna de la muscular de la mucosa se extienden a través de la lámina propia delicados haces de células musculares lisas hacia la superficie. Se cree que estas células musculares lisas en la lámina propia contribuyen a la expulsión de las secreciones de las glándulas gástricas.

Submucosa gástrica

La **submucosa** está compuesta por un tejido conjuntivo denso con cantidades variables de tejido adiposo y vasos sanguíneos, así como las fibras nerviosas y las células ganglionares que forman el **plexo submucoso (de Meissner)**. Este último inerva los vasos de la submucosa y el músculo liso de la muscular de la mucosa.

Muscular externa gástrica

La **muscular externa** del estómago tradicionalmente se describe como compuesta por una capa longitudinal externa, una capa circular media y una capa oblicua interna. Esta descripción puede ser un tanto engañosa dado que discernir capas bien definidas puede no resultar fácil. Al igual que en otros órganos huecos esferoidales (p. ej., vesícula biliar, vejiga urinaria y útero), el músculo liso de la muscular externa del estómago está orientado en una forma un poco menos ordenada que lo que el término *capa* implica. Además, la capa longitudinal falta en gran parte de las superficies gástricas anterior y posterior, y la capa circular está poco desarrollada en la región periesofágica. La organización de las capas musculares es



FIGURA 17.16 • **Microfotografía de una célula en división en el istmo de una glándula pilórica.** Las fositas gástricas en esta microfotografía se seccionaron en un plano oblicuo a su eje longitudinal. Obsérvese que en este corte las fositas gástricas (*flechas*) pueden reconocerse como invaginaciones del epitelio superficial que están rodeadas por lámina propia. La lámina propia es muy celular debido a la presencia de gran cantidad de linfocitos. 240 ×. **Detalle.** Con este aumento mayor de la región contenida dentro del *cuadrado* se puede ver bien una célula en división (mitosis) en el istmo glandular. 580 ×.

importante desde el punto de vista funcional, dado que está relacionada con su papel en el mezclado del quimo durante el proceso digestivo y con su capacidad para expulsar hacia el intestino delgado el contenido gástrico digerido parcialmente. Entre las capas musculares hay grupos de células ganglionares y haces de fibras nerviosas amielínicas. En conjunto forman el **plexo mientérico (de Auerbach)**, que inerva las capas musculares.

Serosa gástrica

La **serosa** del estómago es como la descrita para el tubo digestivo en general. Se continúa con el peritoneo parietal de la cavidad abdominal a través del omento mayor y con el peritoneo visceral del hígado a través del omento menor. Aparte de eso, no tiene características especiales.

■ INTESTINO DELGADO

El intestino delgado con sus más de 6 m es el componente más largo del tubo digestivo y está dividido en tres porciones anatómicas:

- **Duodeno** (~25 cm de largo), que es la primera porción y la más corta y ancha del intestino delgado. Comienza a la altura del píloro del estómago y termina en el ángulo duodenoyeyunal (Lámina 59, p. 616).
- **Yeyuno** (~2,5 m de largo), que comienza en el **ángulo duodenoyeyunal** y constituye los dos quintos proximales del intestino delgado. Gradualmente cambia sus características morfológicas para convertirse en el íleon (Lámina 60, p. 618).
- **Íleon** (~3,5 m de largo), que es la continuación del yeyuno y forma los tres quintos distales del intestino delgado. Termina a la altura de la **válvula ileocecal**, el límite entre el íleon y el ciego (Lamina 61, p. 620).

El intestino delgado es el sitio principal para la digestión de los alimentos y para la absorción de los productos de la digestión.

El quimo gástrico entra en el duodeno hacia donde también se envían las enzimas del páncreas y la secreción biliar hepática para continuar el proceso de solubilización y digestión. En el glucocáliz de las microvellosidades de los **enterocitos**, las **células absortivas intestinales**, también hay enzimas, en particular disacaridasas y dipeptidasas. Estas enzimas contribuyen al proceso digestivo al completar la degradación de la mayoría de los hidratos de carbono y las proteínas en monosacáridos y aminoácidos, que luego se absorben (Recuadro 17.4). El agua y los electrolitos que llegan al intestino delgado con el quimo y las secreciones pancreáticas y hepáticas también se reabsorben en este segmento del tubo digestivo, en particular en la porción distal.

Los pliegues circulares, las vellosidades y las microvellosidades aumentan la extensión de la superficie absortiva del intestino delgado.

La extensión de la superficie absortiva del intestino delgado se amplifica por especializaciones de las células y los tejidos de la submucosa y la mucosa.

- Los **pliegues circulares**, también conocidos como válvulas conniventes o *válvulas de Kerckring*, son repliegues transversales permanentes que contienen un centro de submucosa. Cada pliegue circular rodea entre la mitad y los dos tercios de la circunferencia de la luz intestinal (Fig. 17.17). Los pliegues comienzan a aparecer unos 5 a 6 cm después del píloro. Son muy abundantes en la porción distal del duodeno y en el inicio del yeyuno y su tamaño y frecuencia disminuyen desde el tercio medio del íleon.
- Las **vellosidades** son evaginaciones digitiformes o foliáceas singulares de la mucosa que se extienden dentro de la luz intestinal en una distancia de 0,5 a 1,5 mm desde la superficie mucosa teórica (Fig. 17.18). Cubren por completo la superficie del intestino delgado y le imparten un aspecto aterciopelado cuando se examina a simple vista.
- Las **microvellosidades** de los enterocitos producen la principal amplificación de la superficie luminal. Cada célula posee varios miles de microvellosidades muy juntas. La región apical de estas células adquiere un aspecto estriado en la inspección con el microscopio óptico, de ahí el nombre de **chapa estriada** que recibe el conjunto de las microvellosidades apicales de las células epiteliales intestinales. Los enterocitos y sus microvellosidades se comentan más adelante.

Las vellosidades, las glándulas intestinales, la lámina propia junto con el GALT asociado y la muscular de la mucosa son las características esenciales de la mucosa del intestino delgado.

• RECUADRO 17.4 Consideraciones funcionales: funciones digestivas y absortivas de los enterocitos

La membrana plasmática de las microvellosidades del enterocito interviene tanto en la digestión como en la absorción. Hay enzimas digestivas que están ancladas en la membrana plasmática y sus grupos funcionales se extienden hacia afuera para formar parte del glucocáliz. Esta distribución acerca los productos finales de la digestión al sitio donde serán absorbidos. Entre las enzimas hay peptidasas y disacaridasas. La membrana plasmática de las microvellosidades apicales también contiene la enzima **enteropeptidasa (enterocinasa)**, que es de particular importancia en el duodeno, donde convierte tripsinógeno en tripsina. La tripsina luego puede continuar la conversión adicional del tripsinógeno y también convierte varios cimógenos pancreáticos en sus enzimas activas (Fig. F17.4.1). En los párrafos que siguen se reseña la digestión y la absorción de los tres tipos principales de alimentos.

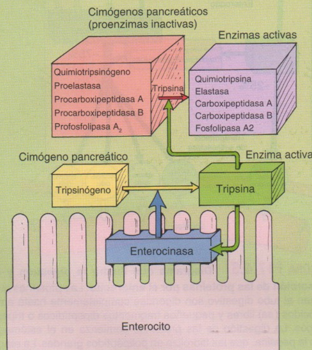


FIGURA F17.4.1 • Diagrama que ilustra los acontecimientos en la activación de las enzimas proteolíticas del páncreas. La mayor parte de las enzimas (proteasas) pancreáticas se secretan en la forma de proenzimas inactivas. Su activación se desencadena ante la llegada del quimo al duodeno. Esto estimula a las células de la mucosa para que liberen y activen la enterocinasa (*prisma rectangular azul*) en el glucocáliz. La enterocinasa activa al tripsinógeno y lo convierte en su forma activa, la tripsina (*prisma rectangular verde*). A su vez la tripsina activa otras proenzimas pancreáticas (*cubo anaranjado*) y las convierte en sus formas activas (*cubo lila*). Las proteasas activas hidrolizan enlaces peptídicos de proteínas y polipéptidos y los reducen a péptidos pequeños y aminoácidos.

La digestión final de los **hidratos de carbono** la realizan enzimas unidas a las microvellosidades de los enterocitos (Fig. F17.4.2). La galactosa, la glucosa y la fructosa son absorbidas directamente por los capilares venosos y llegan al hígado a través de los vasos del sistema porta hepático. Algunos lactantes y cierto porcentaje de los adultos no pueden tolerar la leche ni los productos lácteos no fermentados porque carecen de lactasa, la disacaridasa que escinde la lactosa en glucosa y galactosa. Si ingieren leche, estas personas sufren distensión abdominal a causa del gas producido

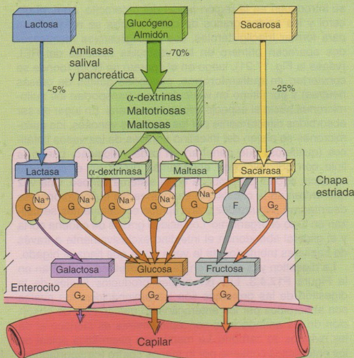


FIGURA F17.4.2 • Diagrama que ilustra la digestión y la absorción de los hidratos de carbono por el enterocito. Los hidratos de carbono llegan al tubo digestivo en la forma de monosacáridos (p. ej., glucosa, fructosa y galactosa), disacáridos (p. ej., sacarosa, lactosa y maltosa) y polisacáridos (p. ej., glucógeno y almidón). Las enzimas que intervienen en la digestión de los hidratos de carbono grandes se clasifican en amilasa salival y amilasa pancreática. La digestión adicional se realiza en la chapa estriada de los enterocitos por la acción de enzimas que degradan los oligosacáridos y los disacáridos en tres monosacáridos básicos (glucosa, galactosa y fructosa). La glucosa y la galactosa son absorbidas por el enterocito mediante transporte activo que utiliza transportadores de glucosa dependientes de Na^+ (SGLT1). Estos transportadores están ubicados en la membrana celular apical (*círculos pardos con los rótulos G y Na^+*). La fructosa se introduce en la célula por medio de transporte facilitado independiente de Na^+ que utiliza los transportadores de glucosa GLUT5 (*círculo gris con el rótulo F*) y GLUT2 (*octágono anaranjado con el rótulo G_2*). Luego los tres monosacáridos absorbidos atraviesan la membrana celular basal del enterocito (para lo cual utilizan los transportadores de glucosa GLUT2) y pasan a los capilares subyacentes de la circulación portal que los conducen hacia a su destino final, el hígado.

(continúa)

• RECUADRO 17.4 Consideraciones funcionales: funciones digestivas y absortivas de los enterocitos (Cont.)

por la digestión bacteriana de la lactosa no procesada y padecen diarreas. El trastorno se alivia por completo al retirar de la dieta la lactosa (disacárido de la leche). En algunas personas la intolerancia a la leche también se puede aliviar en forma parcial o total mediante el uso de productos lácteos deslactosados o tabletas de lactasa (la enzima que digiere la lactosa) que se expenden en el comercio sin necesidad de prescripción médica.

Los **triacilgliceroles** se degradan a glicerol, monoacilgliceroles y ácidos grasos de cadena larga y de cadena corta. Estas sustancias son emulsionadas por las sales biliares y se introducen en la región apical del enterocito. Aquí, el glicerol y los ácidos grasos de cadena larga se reesterifican para formar triacilgliceroles. Los triacilgliceroles resintetizados aparecen primero en las vesículas apicales del REL (véase la Fig. 17.21), luego en el aparato de Golgi (donde se convierten en **quilomicrones**, pequeñas gotitas de grasas neutras) y por último en vesículas que transportan los quilomicrones hacia el espacio intercelular lateral. En lugar de ser absorbidos directamente por los capilares venosos, los quilomicrones se alejan del intestino a través de los vasos linfáticos (quilíferos) que penetran en cada vellosidad. Luego la linfa con quilomicrones abundantes drena en el conducto torácico, el cual desemboca en el sistema venoso. Una vez que entran en la circulación sanguínea los quilomicrones se desintegran con rapidez y sus lípidos constituyentes se utilizan en todo el organismo. Los ácidos grasos de cadena corta y el glicerol abandonan el intestino exclusivamente a través de capilares tributarios de la vena porta que llega al hígado.

La digestión y la absorción de las **proteínas** se ilustran en la Figura F17.4.3. Los principales productos finales de la digestión de las proteínas son los aminoácidos, los cuales son absorbidos por los enterocitos. El mecanismo de absorción de los aminoácidos conceptualmente es idéntico al de los hidratos de carbono. La membrana plasmática apical de los enterocitos contiene por lo menos cuatro transportadores de aminoácidos dependientes de Na^+ y varios transportadores de dipéptidos y tripéptidos. No obstante, algunos péptidos también se absorben y obviamente se degradan dentro de la célula intestinal. En un trastorno de la absorción de los aminoácidos (enfermedad de Hartnup) aparecen aminoácidos libres en la sangre cuando a los pacientes se les administran dipéptidos pero no cuando reciben los aminoácidos libres. Esto sustenta la conclusión de que los dipéptidos de ciertos aminoácidos se absorben por un mecanismo diferente del que usan los aminoácidos libres.

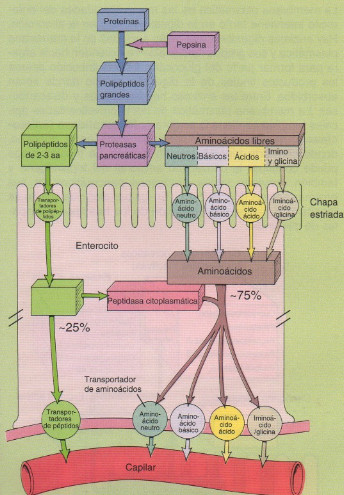


FIGURA F17.4.3 • Diagrama que ilustra la digestión y la absorción de las proteínas por el enterocito. Las proteínas que llegan al tubo digestivo son digeridas completamente hasta aminoácidos (*aa*) libres y pequeños fragmentos dipeptídicos o tripeptídicos. La digestión de las proteínas comienza en el estómago con la pepsina, que las hidroliza en polipéptidos grandes. La etapa siguiente ocurre en el intestino delgado por la acción de las enzimas proteolíticas pancreáticas. El proceso de la activación se ilustra en la Figura 17.29. Los aminoácidos libres son transportados por cuatro transportadores de aminoácidos diferentes y los oligopéptidos de dos y tres aminoácidos por varios transportadores de dipéptidos y tripéptidos hacia el interior de la célula y luego desde allí hacia los capilares subyacentes de la circulación portal.

Las **vellosidades**, como ya se mencionó, son evaginaciones o proyecciones digitiformes de la mucosa. Consisten en un centro de tejido conjuntivo laxo cubierto por un epitelio simple cilíndrico. El centro de la vellosidad es una extensión de la lámina propia que contiene una abundancia de fibroblastos, células musculares lisas, linfocitos, plasmocitos, eosinófilos, macrófagos y una red de capilares sanguíneos fenestrados que están justo debajo de la lámina basal del epitelio. Además, la lámina propia de la vellosidad posee un capilar linfático que se origina localmente en un fondo de saco ciego y recibe el nombre de **vaso quilífero central** (Fig. 17.19 y Lámina 60, p. 618). Células musculares lisas derivadas de la muscular de la mucosa se extienden dentro de la vellosidad y acompañan al vaso quilífero. Estas células musculares lisas serían la causa de la postulada contracción con acortamiento intermitente de las vellosidades, una acción que impulsaría la linfa desde los quilíferos centrales hacia la red de vasos linfáticos que hay alrededor de la muscular de la mucosa.

Las **glándulas intestinales** o **criptas de Lieberkühn** son estructuras tubulares simples que se extienden desde la muscular de la mucosa a través de todo el espesor de la lámina propia y desembo-



FIGURA 17.17 • Fotografía de la superficie mucosa del intestino delgado. Esta fotografía de un segmento de un yeyuno humano muestra la superficie mucosa. Los pliegues circulares (válvulas conniventes) aparecen como una serie de crestas de orientación transversal que se extienden parcialmente alrededor de la luz. En consecuencia, algunos de los pliegues parece que terminan (o comienzan) en diversos sitios a lo largo de la superficie luminal (*flechas*). Toda la mucosa tiene un aspecto aterciopelado a causa de las vellosidades que contiene.

can en la superficie luminal del intestino a la altura de la base de las vellosidades (véase la Fig. 17.18). Las glándulas están compuestas por un epitelio simple cilíndrico que es continuo con el epitelio de las vellosidades.

Al igual que en el estómago, la lámina propia rodea las glándulas intestinales y contiene numerosas células del sistema inmunitario (linfocitos, plasmocitos, mastocitos, macrófagos y eosinófilos), en particular en las vellosidades. La **lámina propia** también posee muchos **nódulos de tejido linfático** que son un componente principal del GALT (tejido linfático asociado con el intestino). Los nódulos son particularmente grandes y abundantes en el íleon, donde se ubican de preferencia en el lado intestinal que es opuesto al de la fijación del mesenterio, o sea en el borde antimesentérico del intestino (Fig. 17.20). Estas aglomeraciones nodulares se conocen como **conglomerados linfonodulares ileales** o **placas de Peyer**. En la anatomía macroscópica se ven como conjuntos de manchas blanquecinas en la mucosa.

La **muscular de la mucosa** consiste en dos capas delgadas de células musculares lisas, una circular interna y una longitudinal externa. Como ya se mencionó, haces finos de células musculares lisas se extienden desde la muscular de la mucosa hacia la lámina propia de las vellosidades.

En el epitelio de la mucosa del intestino delgado hay por lo menos cinco tipos celulares.

Las células maduras del epitelio de la mucosa se hallan tanto en las glándulas intestinales como en la superficie de las vellosidades. Estas células consisten en:

- **Enterocitos**, cuya función primaria es la absorción.
- **Células caliciformes**, que son glándulas unicelulares mucosecretoras.
- **Células de Paneth**, cuya función primaria es mantener la inmunidad innata de la mucosa mediante la secreción de sustancias antimicrobianas.
- **Células enteroendocrinas**, que producen diversas hormonas endocrinas y paracrinas.
- **Células M (células con micropliegues)**, que son enterocitos modificados que cubren grandes nódulos linfáticos de la lámina propia.

Los enterocitos son células absortivas especializadas para el transporte de sustancias desde la luz del intestino hacia el sistema circulatorio.

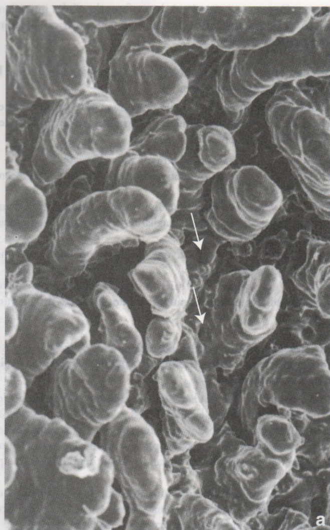
Los **enterocitos** son células cilíndricas altas que tienen un núcleo de posición basal (véanse las Figs. 17.18 y 17.21). Las microvellosidades aumentan la extensión de la superficie apical hasta 600 veces; en los cortes para la microscopia óptica se reconocen en su conjunto como un borde celular apical irregular denominado **chapa estriada**.

Cada microvellosidad tiene un centro de microfilamentos de actina orientados paralelos al eje mayor de la estructura. Los microfilamentos están anclados a villina que se halla en la punta de la microvellosidad y también están adheridos a la membrana plasmática de toda la estructura por moléculas de miosina I. Los haces de filamentos de actina se extienden dentro del citoplasma apical y se insertan en el **velo terminal**, una red horizontal de microfilamentos contráctiles que forman una capa en la parte más apical del citoplasma y se fijan a las densidades intracelulares asociadas con la *zonula adherens*. La contracción del velo terminal determina que las microvellosidades se separen, lo cual acrecienta el espacio que hay entre ellas de modo que se exponga una extensión mayor de superficie para que ocurra absorción. Además, la contracción del velo terminal contribuiría a "cerrar" las brechas dejadas en la lámina epitelial por la exfoliación de las células envejecidas. Los enterocitos están unidos entre sí y a las células caliciformes, a las células enteroendocrinas y a otras células del epitelio por complejos de unión.

Las uniones estrechas (*zonulae occludentes*) establecen una barrera entre la luz intestinal y el compartimiento intercelular epitelial.

Las ***zonulae occludentes*** (uniones estrechas o herméticas) situadas entre la luz intestinal y el compartimiento de tejido conjuntivo del organismo permiten la retención selectiva de las sustancias absorbidas por los enterocitos. Como se mencionó en la sección sobre uniones ocluyentes, el "hermetismo" de estas uniones puede variar.

En las *zonulae occludentes* bastante impermeables, como son las del íleon o el colon, para mover solutos a través de la barrera hace falta un transporte activo. En los términos más sencillos, sistemas de transporte activo, por ejemplo bombas de sodio (ATPasa de



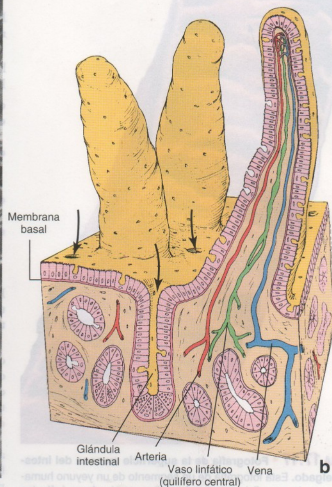


FIGURA 17.18 • Vellosidades de la mucosa del intestino delgado. a. Microfotografía electrónica de barrido de la mucosa intestinal en la que se ven sus vellosidades. Nótense los orificios (*flechas*) situados entre las bases de las vellosidades que comunican con las glándulas intestinales (criptas de Lieberkühn). 800 ×. **b.** En este diagrama tridimensional de las vellosidades intestinales se ilustra la continuidad del epitelio que tapiza las vellosidades con el epitelio que tapiza las glándulas intestinales. Obsérvense los vasos sanguíneos y el capilar linfático terminado en fondo de saco ciego (vaso quilífero) en el centro de la vellosidad. Entre las bases de las vellosidades se pueden ver los orificios de desembocadura de las glándulas intestinales (*flechas*). Además, los orificios pequeños que aparecen en la superficie de las vellosidades señalan la ubicación de células caliciformes que han liberado sus gránulos.

Na^+/K^+), ubicados en la membrana plasmática lateral reducen temporalmente la concentración citoplasmática de Na^+ al transportarlo a través de esta membrana hacia el espacio extracelular por debajo del nivel de la *zonula occludens.* Este transporte de Na^+ crea una concentración intercelular alta del catión, lo cual determina que salga agua de la célula hacia el espacio intercelular y así se reducen las concentraciones de agua y Na^+ en la célula. En consecuencia, agua y Na^+ entran en la célula por su superficie apical y salen a través de la membrana plasmática lateral siempre que la bomba de sodio continúe funcionando. El aumento de la osmolaridad en el espacio intercelular atrae el agua hacia este espacio y esto crea una presión hidrostática que impulsa Na^+ y agua a través de la lámina basal hacia el tejido conjuntivo.

En los epitelios con *zonulae occludentes* más permeables, como los del duodeno y el yeyuno, una bomba de sodio también genera una concentración intracelular baja de Na^+. Sin embargo, cuando el contenido del duodeno y del yeyuno es hipotónico, una absorción considerable de agua, junto con Na^+ adicional y otros solutos pequeños, ocurre directamente a través de las *zonulae occludentes* de los enterocitos hacia los espacios intercelulares. Este mecanismo de absorción se conoce como **arrastre del solvente**.

Otros mecanismos de transporte también aumentan las concentraciones de sustancias específicas, como monosacáridos, aminoácidos y otros solutos, en el espacio intercelular. Estas sustancias luego se difunden o fluyen a favor de sus gradientes de concentración dentro del espacio intercelular para atravesar la lámina basal epitelial e introducirse en los capilares fenestrados de la lámina propia ubicados justo debajo del epitelio. Las moléculas que son demasiado grandes para entrar en los vasos sanguíneos, como las partículas de lipoproteínas, se introducen en el vaso quilífero central.

La superficie celular lateral de los enterocitos exhibe prolongaciones citoplasmáticas complejas aplanadas (pliegues) que se



FIGURA 17.19 • **Microfotografía de una vellosidad intestinal.** La superficie de la vellosidad está tapizada por un epitelio simple cilíndrico cuyas células más abundantes son los enterocitos, los cuales están provistos de chapa estriada apical. Pero también hay células caliciformes que se identifican con facilidad por la acumulación apical de gránulos de mucinógeno. Debajo del epitelio se encuentra el tejido conjuntivo laxo muy celular de la lámina propia. La lámina propia contiene gran cantidad de células redondeadas, en su mayoría linfocitos. Además, pueden identificarse células musculares lisas. En el centro de la vellosidad hay un capilar linfático que recibe el nombre de vaso quilífero central. Cuando el vaso quilífero está dilatado, como en esta vellosidad, puede identificarse con facilidad. 160 ×.

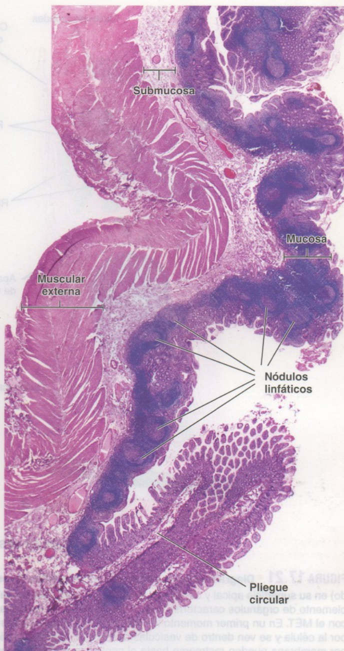


FIGURA 17.20 • **Microfotografía de placas de Peyer.** En esta microfotografía aparece un corte longitudinal de la pared de un íleon humano. Obsérvese la gran cantidad de nódulos linfáticos en la mucosa y el corte de una válvula connivente que se proyecta hacia la luz del órgano. Los nódulos linfáticos de la placa de Peyer están ubicados principalmente dentro de la lámina propia, aunque muchos se extienden dentro de la submucosa. Están cubiertos por el epitelio intestinal que contiene enterocitos, alguna que otra célula caliciforme y células M, que son células presentadoras de antígenos especializadas. 40 ×.

interdigitan con las de las células contiguas (véase la Fig. 5.24). Estos pliegues aumentan la extensión de la superficie lateral de la célula, con lo que acrecientan la cantidad de membrana plasmática que contiene enzimas de transporte. Durante la absorción activa, en especial de solutos, agua y lípidos, estos **pliegues laterales** se separan y agrandan el compartimiento intercelular. La gran presión hidrostática de los solventes y los solutos acumulados causa un flujo direccionado a través de la lámina basal del epitelio hacia la lámina propia de tejido conjuntivo (véase la Fig. 5.1).

Además de las especializaciones de membrana asociadas con la absorción y el transporte, también el citoplasma del enterocito está especializado para estas funciones. Las mitocondrias alargadas que proveen la energía para el transporte se concentran en el citoplasma apical entre el velo terminal y el núcleo. Los túbulos y las cisternas del retículo endoplasmático liso (REL), que participan en la absorción de ácidos grasos y glicerol y en la resíntesis de las grasas neutras, están en el citoplasma apical debajo del velo terminal.

Los enterocitos también son células secretoras que producen las enzimas necesarias para la digestión terminal y la absorción, así como para la secreción de agua y electrolitos.

La función secretora de los **enterocitos**, que principalmente consiste en la síntesis de enzimas glucoproteicas que se insertarán en la membrana plasmática apical, tiene como correlato morfológico los rimeros de cisternas del Golgi en la región supranuclear inmediata y los ribosomas libres y el RER a los lados del aparato de Golgi

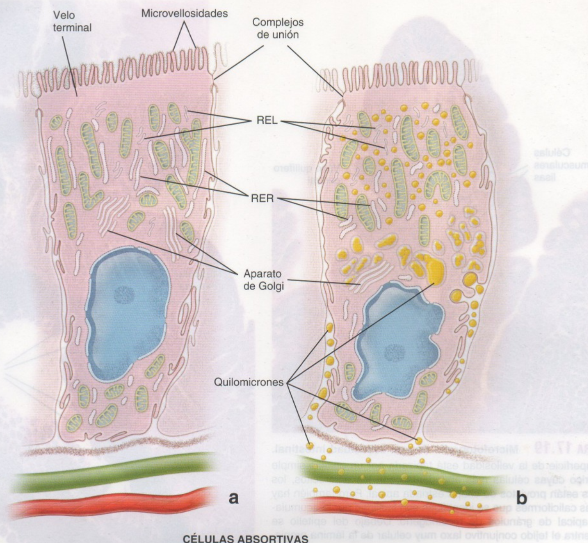


FIGURA 17.21 • **Diagramas de un enterocito en diferentes fases de absorción. a.** Esta célula tiene una chapa estriada (borde estriado) en su superficie apical y complejos de unión que aíslan la luz del intestino del espacio intercelular lateral. En el dibujo aparece el complemento de orgánulos característico. **b.** En esta célula se ilustra la distribución lipídica durante la absorción de las grasas, según se ve con el MET. En un primer momento los lípidos aparecen asociados con las microvellosidades de la chapa estriada. Luego son captados por la célula y se ven dentro de vesículas del retículo endoplasmático liso (REL) en la región apical del citoplasma. Los lípidos rodeados por membrana pueden rastrearse hasta el centro de la célula, donde muchas de las vesículas que los contienen se fusionan. Después los lípidos se expulsan hacia el espacio intercelular lateral. Los lípidos extracelulares, denominados quilomicrones, atraviesan la lámina basal para continuar su camino hacia los vasos linfáticos (*en verde*), los vasos sanguíneos (*en rojo*) o ambos.

(véase la Fig. 17.21). En el citoplasma apical justo debajo del velo terminal y a lo largo de la membrana plasmática lateral hay pequeñas vesículas de secreción que contienen glucoproteínas destinadas a la superficie celular. Pero para distinguir estas vesículas de secreción de las vesículas endocíticas o de lisosomas pequeños es necesario utilizar métodos histoquímicos o radioautográficos.

El intestino delgado también secreta agua y electrolitos. Esta actividad ocurre principalmente en las células de las glándulas intestinales. Se cree que la secreción producida por estas glándulas contribuye al proceso de digestión y absorción al mantener un estado líquido adecuado del quilo (contendido intestinal semidigerido). En condiciones normales, la absorción de líquido por el enterocito de una vellosidad está equilibrada con la secreción de líquido por el enterocito de una glándula intestinal.

Las células caliciformes representan glándulas unicelulares que están dispersas entre las otras células del epitelio intestinal.

Al igual que en otros epitelios, las **células caliciformes** del intestino producen moco. En el intestino delgado las células caliciformes aumentan en cantidad desde el duodeno hasta la porción terminal del íleon. Además, igual que en otros epitelios, dado que el mucinógeno hidrosoluble se pierde durante la preparación del tejido para realizar los cortes que luego se tiñen con H-E, la parte de la célula que normalmente contiene los gránulos de secreción aparece vacía. La inspección con el MET permite comprobar una gran acumulación de gránulos de mucinógeno en el citoplasma apical que distiende esta región de la célula y distorsiona la forma de las células vecinas (Fig. 17.22). Con la región celular apical repleta de grá-

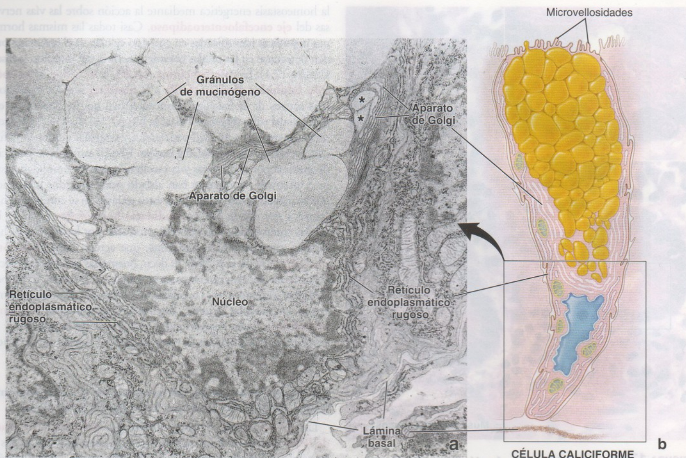


FIGURA 17.22 • Microfotografía electrónica y diagrama de una célula caliciforme. a. Esta microfotografía electrónica muestra la región basal de una célula caliciforme que se ilustra en el diagrama contiguo. La célula está apoyada sobre la lámina basal. La porción basal de la célula contiene el núcleo, el retículo endoplasmático rugoso y las mitocondrias. Justo encima del núcleo hay una cantidad abundante de dictiosomas del aparato de Golgi. Conforme el producto mucinoso se acumula en las cisternas del aparato de Golgi, éstas se distienden (*asteriscos*). Los grandes gránulos de mucinógeno llenan casi toda la región celular apical y en conjunto forman el "cáliz mucoso" visible con el microscopio óptico que le ha dado el nombre a estas células. 15.000 ×. **b.** Este diagrama muestra la célula caliciforme entera. La región incluida en el recuadro de este diagrama corresponde a la región de la que probablemente se obtuvo la microfotografía electrónica contigua. El núcleo está en la porción celular basal. La mayor parte de la célula está llena de gránulos de mucinógeno que le imparten la forma de copa o cáliz característica de la microscopia óptica. En la base y la parte inferior de los lados del cúmulo granular se ven los sáculos aplanados del gran aparato de Golgi. Los demás orgánulos se distribuyen en el resto del citoplasma, en especial en las regiones perinuclear y basal de la célula.

nulos de mucinógeno, la porción basal de la célula parece una columna delgada. Esta región basal es muy basófila en los preparados histológicos porque está ocupada por un núcleo heterocromático, un RER extenso y ribosomas libres. Las mitocondrias también están concentradas en el citoplasma basal. La forma característica de esta célula, con su dilatación apical por la acumulación de gránulos y su región basal muy estrecha, es la causa del nombre caliciforme, por su semejanza con un "cáliz". Una colección extensa de cisternas aplanadas del aparato de Golgi forma una concavidad amplia alrededor de los gránulos de mucinógeno nuevos que es contigua a la porción basal de la célula (véase la Fig. 17.22a). Las microvellosidades de las células caliciformes están restringidas en el fino reborde de citoplasma (la teca) que rodea la porción apicolateral de la acumulación de gránulos de mucinógeno. Las microvellosidades son más obvias en las células caliciformes inmaduras que hay en la mitad basal de las glándulas intestinales.

Las células de Paneth desempeñan un papel en la regulación de la flora bacteriana normal del intestino delgado.

Las **células de Paneth** están en la base de las glándulas intestinales (a veces aparecen unas pocas en el colon normal y su cantidad puede aumentar en ciertos estados patológicos). Poseen un citoplasma basal basófilo, un aparato de Golgi supranuclear y grandes gránulos de secreción apicales que son muy acidófilos y refráctiles. Estos gránulos permiten la fácil identificación de la célula en los cortes histológicos de rutina (Fig. 17.23).

Los gránulos de secreción contienen la enzima antibacteriana lisozima, α-defensinas, otras glucoproteínas, una proteína con arginina abundante (la causa probable de la acidofilia intensa) y cinc. La lisozima digiere las paredes celulares de ciertos grupos de bacterias. Las α-defensinas son homólogas de péptidos que funcionan como mediadores en los linfocitos T CD8⁺ citotóxicos. Esta acción antibacteriana y su capacidad de fagocitar ciertas bacterias y protozoarios indican que las células de Paneth desempeñan un papel en la regulación de la flora bacteriana normal del intestino delgado.

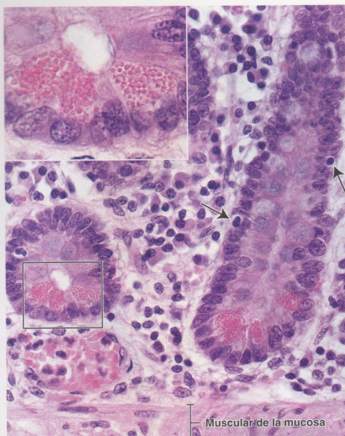


FIGURA 17.23 • **Microfotografía de glándulas intestinales en las que se ven las células de Paneth.** Esta microfotografía muestra la base de las glándulas intestinales (yeyunales) en un corte histológico teñido con H-E. La glándula de la derecha aparece en corte longitudinal, mientras que a la izquierda de la fotografía hay una glándula seccionada en sentido transversal que aparece como una silueta circular. Las células de Paneth están ubicadas como es típico en la base de las glándulas intestinales y se ven bien con el microscopio óptico a causa de la tinción eosinófila intensa de sus gránulos. La lámina propia contiene una cantidad abundante de plasmocitos, linfocitos y otras células del tejido conjuntivo. Obsérvese que hay varios linfocitos en el epitelio glandular (*flechas*). 240 ×. **Detalle.** Este aumento mayor de la región contenida dentro del *rectángulo* permite ver bien el citoplasma basófilo característico de la porción basal de las células y las grandes acumulaciones de gránulos de secreción birrefringentes muy eosinófilos en la porción celular apical. Es probable que una proteína con mucha arginina contenida en los gránulos sea la causa de la reacción eosinófila intensa. 680 ×.

Las células enteroendocrinas del intestino delgado producen casi todas las mismas hormonas peptídicas que en el estómago.

Las **células enteroendocrinas** del intestino delgado se parecen a las que hay en el estómago (véase la Fig. 17.12). Las "células cerradas" se concentran en la porción basal de las glándulas intestinales, mientras que las "células abiertas" pueden encontrarse en todos los niveles de cada vellosidad. La activación de los receptores del gusto que hay en la membrana celular apical de las "células abiertas" desencadena una **cascada de señalización iniciada por proteínas G**, lo cual produce la liberación de péptidos que regulan diversas funciones gastrointestinales, a saber, la regulación de la secreción pancreática, la inducción de la digestión y la absorción y el control de la homeostasis energética mediante la acción sobre las vías nerviosas del **eje encefaloenteroadiposo**. Casi todas las mismas hormonas peptídicas identificadas en este tipo celular en el estómago pueden detectarse en las células enteroendocrinas del intestino (véase el Cuadro 17.1). La **colecistocinina (CCK)**, la **secretina**, el **polipéptido inhibidor gástrico (GIP)** y la **motilina** son los reguladores más activos de la fisiología gastrointestinal que se liberan en esta porción del tubo digestivo (véase la Fig. 17.13). La CCK y la secretina aumentan la actividad pancreática y vesicular e inhiben la función secretora y la motilidad gástricas. El GIP estimula la liberación de insulina por el páncreas y la motilina induce la motilidad gástrica e intestinal. Aunque se han aislado otros péptidos producidos por las células enteroendocrinas, éstos todavía no se consideran hormonas y por ello se llaman **candidatos hormonales** (p. 584). Las células enteroendocrinas también producen por lo menos dos hormonas, somatostatina e histamina, que actúan como **hormonas paracrinas** (véase la p. 584), es decir, hormonas que ejercen efectos locales y no circulan por el torrente sanguíneo. Además, varios péptidos son secretados por las células nerviosas ubicadas en la submucosa y la muscular externa. Estos péptidos, llamados **hormonas neurocrinas**, están representados por el VIP, la bombesina y las encefalinas. Las funciones de estos péptidos se reseñan en el Cuadro 17.2.

Las células M conducen microorganismos y otras macromoléculas desde la luz intestinal hacia las placas de Peyer.

Las **células M** son células epiteliales que **están sobre las placas de Peyer** y otros nódulos linfáticos grandes; son muy diferentes de las células epiteliales intestinales vecinas (Recuadro 17.5). Las células M poseen **micropliegues** en lugar de microvellosidades en su superficie apical y captan microorganismos y macromoléculas de la luz en vesículas endocíticas. La célula M es una **célula transportadora de antígenos**. Las vesículas se transportan hacia la membrana basolateral donde eliminan su contenido hacia el espacio intercelular del epitelio en la vecindad de linfocitos T $CD4^+$. Así, las sustancias que se introducen en el organismo desde la luz intestinal a través de las células M entran en contacto con células del sistema inmunitario al alcanzar la superficie basolateral. Los antígenos que entran en contacto con los linfocitos de esta manera estimulan una respuesta en el GALT, que se comenta más adelante.

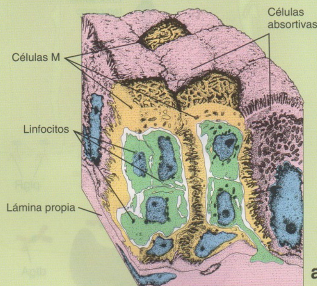
Las células intermedias constituyen el compartimiento de amplificación del nicho de células madre intestinales.

Las **células intermedias** son la mayoría de las células del nicho de células madre intestinales que se encuentra en la mitad basal de la glándula intestinal. Estas células constituyen el compartimiento de amplificación de las células que todavía tienen la capacidad de dividirse y suelen sufrir una o dos mitosis antes de comprometerse a la diferenciación en células absortivas o caliciformes. Estas células poseen microvellosidades irregulares cortas con filamentos centrales largos que se extienden en profundidad hacia el citoplasma apical y establecen muchas uniones maculares (desmosomas) con las células contiguas. Pequeños gránulos de secreción símil mucina forman una columna en el centro del citoplasma supranuclear. Las células intermedias predestinadas a convertirse en células caliciformes desarrollan una pequeña colección redondeada de gránulos de secreción justo debajo de la membrana plasmática apical, mientras que las que están predestinadas a convertirse en células absortivas pierden los gránulos y comienzan a acumular mitocondrias, RER y ribosomas libres en el citoplasma apical.

• RECUADRO 17.5 Consideraciones funcionales: funciones inmunológicas del tubo digestivo

Los inmunólogos han descubierto que el GALT (tejido linfático asociado con el intestino) no sólo responde a la estimulación antigénica sino que también posee capacidad de vigilancia inmunológica. Esta función se ha esclarecido parcialmente para los nódulos linfáticos del tubo digestivo. Las células M que cubren las placas de Peyer y los nódulos linfáticos poseen micropliegues superficiales distintivos que podrían confundirse con microvellosidades gruesas en los cortes. Estas células se identifican con facilidad con el microscopio electrónico de barrido porque los micropliegues de su superficie generan un contraste nítido con las microvellosidades que forman la chapa estriada de los enterocitos contiguos.

Se ha demostrado con peroxidasa de rábano (una enzima utilizada como marcador experimental) que las células M captan proteínas por pinocitosis desde la luz intestinal, transportan las vesículas pinocíticas a través de la célula y expulsan las proteínas por exocitosis hacia recesos profundos del espacio extracelular contiguo (Fig. F17.5.1). Los linfocitos que hay dentro de estos recesos del espacio extracelular toman muestras de las proteínas (incluso los antígenos) provenientes de la luz intestinal y así tienen la oportunidad de estimular el desarrollo de anticuerpos específicos contra los antígenos. El destino de estos linfocitos expuestos aún no se ha determinado con certeza. Algunos permanecen en el tejido linfático local, pero otros estarían destinados a otros sitios del organismo, como las glándulas salivales y las glándulas mamarias. Recuérdese que en las glándulas salivales hay células del sistema inmunitario (plasmocitos) secretoras de IgA que el epitelio glandular luego convierte en sIgA. Algunos estudios experimentales indican que el contacto antigénico necesario para la producción de IgA por los plasmocitos ocurre en los nódulos linfáticos del intestino.



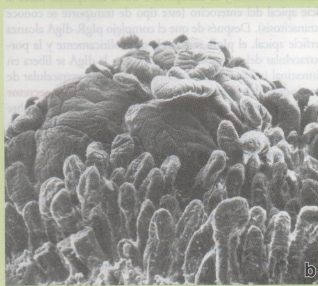


FIGURA F17.5.1 • **Diagrama de células M en un nódulo linfático del intestino. a.** Este diagrama ilustra la relación de las células M (células provistas de micropliegues) y las células absortivas con el nódulo linfático. La célula M es una célula epitelial que tiene micropliegues en lugar de microvellosidades en su superficie apical. Posee recesos profundos en los cuales los linfocitos se acercan a la luz del intestino delgado. Las células M exhiben moléculas MHC II en su superficie y por ende se consideran células presentadoras de antígenos. Los antígenos de la luz intestinal son presentados a los linfocitos T que ocupan los recesos de las células M (basado en Owen RL, Nemanic PC. Scanning Electron Microscopy. Vol II. O'Hare, Illinois: AMF; 1978). **b.** Microfotografía electrónica de barrido de un nódulo linfático de una placa de Peyer que sobresale en la luz del íleon. Obsérvese que la región del folículo cubierta de células M está rodeada por las vellosidades intestinales que se ven como proyecciones digitiformes. La superficie de las células M tiene un aspecto liso. La falta de células absortivas y células caliciformes productoras de moco en la región cubierta de células M facilita la interacción inmunitaria con los antígenos. 80 × (Owen RL, Johns AL. Epithelial cell specialization within human Peyer's patches: an ultrastructural study of intestinal lymphoid follicles. Gastroenterology 1974; 66:189-203. Reproducido con autorización).

El GALT es prominente en la lámina propia del intestino delgado.

Como ya se mencionó, la **lámina propia** del tubo digestivo está superpoblada de elementos del sistema inmunitario; alrededor de un cuarto de la mucosa consiste en una capa de organización laxa que contiene nódulos linfáticos, linfocitos, macrófagos, plasmocitos y eosinófilos en la lámina propia (Lámina 55, p. 608). Los linfocitos también aparecen entre las células epiteliales. Este **GALT** sirve como barrera inmunológica en toda la extensión del tubo digestivo. En cooperación con las células epiteliales suprayacentes, en particular las células M, el tejido linfático toma muestras de los antígenos que hay en los espacios intercelulares del epitelio. Los linfocitos y otras células presentadoras de antígenos procesan los antígenos y migran hacia los nódulos linfáticos de la lámina propia donde

sufren activación (véase la p. 444), lo cual conduce a la secreción de anticuerpos por los plasmocitos recién diferenciados.

La superficie mucosa está protegida por respuestas mediadas por inmunoglobulinas.

La **superficie mucosa** del intestino se encuentra en desafío constante por la presencia de microorganismos (p. ej., virus, bacterias, parásitos) y toxinas ingeridos, que luego de comprometer la barrera epitelial pueden causar infecciones o enfermedades. Un ejemplo de mecanismo de defensa específico es la respuesta mediada por inmunoglobulinas en la que participan anticuerpos de IgA, IgM e IgE. La mayor parte de los plasmocitos en la lámina propia del intestino secretan **IgA dimérica (dIgA)** en lugar de la IgG que es más común; otros plasmocitos producen IgM pentamérica e IgE (véase la p. 554). La dIgA está compuesta por dos subunidades de IgA monomérica y una cadena J polipeptídica (véase la Fig. 16.28). Las moléculas de dIgA secretadas se unen al **receptor de inmunoglobulina polimérica (pIgR)** ubicado en la región basal de las células epiteliales (Fig. 17.24). El receptor pIgR es una glucoproteína transmembrana (75 kDa) que sintetizan los enterocitos y se expresa en la membrana plasmática basal. El complejo pIgR-dIgA luego sufre endocitosis y se transporta a través del epitelio hasta la superficie apical del enterocito (este tipo de transporte se conoce como transcitosis). Después de que el complejo pIgR-dIgA alcanza la superficie apical, el pIgR se escinde proteolíticamente y la porción extracelular del receptor que está unida a la dIgA se libera en la luz intestinal (véase la Fig. 17.24). Este dominio extracelular de unión escindido del receptor se denomina **componente secretor (SC)**; la dIgA secretada en asociación con el SC recibe el nombre de **IgA secretora (sIgA)**. **La liberación de inmunoglobulinas sIgA es decisiva para la vigilancia inmunológica adecuada por el sistema inmunitario de la mucosa. En la luz la sIgA se une a antígenos, toxinas y microorganismos. La IgA secretora impide la adherencia y la invasión de virus y bacterias a la mucosa ya sea por medio de la inhibición de su motilidad, la aglomeración microbiana o el enmascaramiento de los sitios de adhesión de los agentes patógenos en la superficie epitelial. Por ejemplo, la sIgA se fija a una glucoproteína situada en la envoltura del virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) e impide su adherencia, su incorporación y su replicación ulterior en la célula.**

La IgA secretora es la principal molécula inmunitaria de la mucosa. Sin embargo, las moléculas de IgM utilizan un mecanismo semejante de transcitosis mediada por receptores para alcanzar la superficie de la mucosa. Un poco de IgE se une a la membrana plasmática de los mastocitos de la lámina propia (véase la p. 182), lo cual los sensibiliza en forma selectiva a antígenos específicos provenientes de la luz intestinal.

Submucosa

Una característica distintiva del duodeno es la presencia de glándulas submucosas.

La **submucosa** está formada por un tejido conjuntivo denso que en algunos sitios focalizados contiene acumulaciones de adipocitos. Una característica conspicua del duodeno es la presencia de **glándulas submucosas**, también conocidas como **glándulas de Brunner**.

Las glándulas submucosas tubulares ramificadas del duodeno poseen células secretoras con características tanto de células productoras de cimógeno como de células productoras de moco (Fig. 17.25).

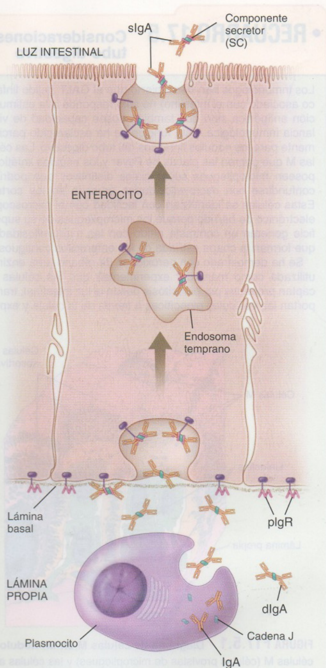


FIGURA 17.24 • Diagrama que ilustra la secreción y el transporte de la inmunoglobulina A (IgA). El plasmocito sintetiza una forma monomérica de inmunoglobulina A (*IgA*). Esta inmunoglobulina se secreta hacia la lámina propia en la forma dimérica de dIgA. La dIgA está compuesta por dos subunidades de IgA monoméricas y una cadena J polipeptídica, también sintetizada por el plasmocito. En la lámina propia la dIgA se une al receptor de inmunoglobulina polimérica (pIgR) situado en la membrana celular basal del enterocito. El complejo pIgR-IgA se incorpora en la célula por endocitosis y se transporta dentro de la vesícula endocítica hasta el compartimiento endosómico temprano y después hasta la superficie apical (un proceso denominado transcitosis). Las vesículas provenientes del compartimiento endosómico se fusionan con la membrana plasmática apical, el pIgR se escinde en forma proteolítica y la dIgA se libera con la porción extracelular del receptor pIgR. Esta porción del pIgR permanece con el dímero de IgA y se convierte en el componente secretor (SC) de la IgA secretora (*sIgA*).

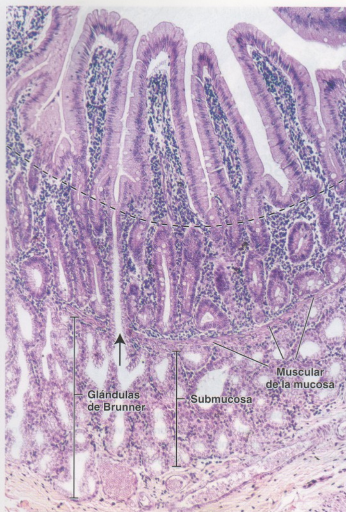


FIGURA 17.25 • Microfotografía de glándulas de Brunner en el duodeno. Esta microfotografía muestra parte de la pared duodenal en un corte teñido con H-E. Una característica distintiva del duodeno es la presencia de glándulas de Brunner. La *línea de puntos* señala el límite entre las vellosidades y las glándulas intestinales (criptas de Lieberkühn) típicas. Estas últimas se extienden hasta la muscular de la mucosa. Debajo de la mucosa está la submucosa, que contiene las glándulas de Brunner. Éstas son glándulas tubulares ramificadas cuyo componente secretor consiste en células cilíndricas. El conducto excretor de la glándula de Brunner se abre en la luz de la glándula intestinal (*flecha*). 120 ×.

La secreción de estas glándulas tiene un pH de 8,1 a 9,3 y contiene glucoproteínas neutras y alcalinas e iones bicarbonato. Es probable que esta secreción muy alcalina sirva para proteger el intestino delgado proximal al neutralizar el quimo ácido que llega desde el estómago. También acerca el pH del contenido intestinal a los valores óptimos para la acción de las enzimas pancreáticas que llegan al duodeno.

Muscular externa

La **muscular externa** está compuesta por una capa interna de células musculares lisas de disposición circular y una capa externa en la que las células se distribuyen en sentido longitudinal. Entre estas dos capas musculares están situados los componentes principales del plexo mientérico o plexo de Auerbach (Fig. 17.26). En el intestino delgado ocurren dos clases de contracciones musculares. Las contracciones locales desplazan el contenido intestinal en dirección tanto proximal como distal y se denominan **contracciones de segmentación**. Estas contracciones son causadas sobre todo por la capa de músculo circular y sirven para movilizar localmente el quilo, mezclarlo con los jugos digestivos y hacer que entre en contacto con la mucosa para absorber el producto de la digestión. Las **contracciones peristálticas**, que constituyen la segunda clase de contracciones, comprenden la acción coordinada de ambas capas musculares (circular y longitudinal) y desplazan el contenido del intestino hacia distal.

Serosa

La **serosa** de las partes del intestino delgado que están cubiertas por peritoneo dentro de la cavidad abdominal se adecua a la descripción general presentada al principio de este capítulo.

Renovación celular epitelial en el intestino delgado

Todas las células maduras del epitelio intestinal derivan de una sola población de células madre.

Las células madre están situadas en la base de las glándulas intestinales. Este **nicho de células madre intestinales** (zona de replicación celular) está restringido en la mitad basal de la glándula y contiene células intermedias que proliferan mucho (como se explicó antes) y células en etapas diversas de diferenciación. Una célula destinada a convertirse en célula caliciforme o célula absortiva suele sufrir varias mitosis adicionales después de que abandona el fondo común de células madre. Las células epiteliales migran hacia arriba en la glándula intestinal y ascienden por la vellosidad hasta que sufren apoptosis y se exfolian hacia la luz. Estudios radioautográficos han demostrado que el tiempo de renovación para las **células absortivas** y para las **células caliciformes** en el intestino delgado humano es de 4 a 6 días.

Las **células enteroendocrinas** y las células de Paneth también derivan de células madre en la base de las glándulas intestinales. Parece que las células enteroendocrinas se dividen una sola vez antes de sufrir diferenciación. Migran junto con las células absortivas y caliciformes pero con un ritmo más lento. Las **células de Paneth** migran hacia abajo y permanecen en la base de la glándula intestinal. Viven alrededor de 4 semanas y luego son reemplazadas por diferenciación de una célula "predestinada" cercana en la glándula intestinal. Las células que son reconocibles como células de Paneth ya no se dividen. Como se mencionó en el capítulo sobre tejido epitelial (p. 150), la expresión del **factor de transcripción Math1** parece que determina el destino de las células que se diferencian en el nicho de células madres intestinales. Las células predestinadas al linaje secretor (es decir, que se van a diferenciar en células caliciformes, enteroendocrinas y de Paneth) sufren un aumento de la expresión de Math1. La inhibición de la expresión de Math1 caracteriza la vía de desarrollo por defecto que genera las células intestinales absortivas (enterocitos).

■ INTESTINO GRUESO

El **intestino grueso** comprende el **ciego** con su **apéndice vermiforme**, el **colon**, el **recto** y el **conducto anal**. El colon a su vez se subdivide de acuerdo a su ubicación anatómica en **colon ascendente**, **colon transverso**, **colon descendente** y **colon sigmoide**.

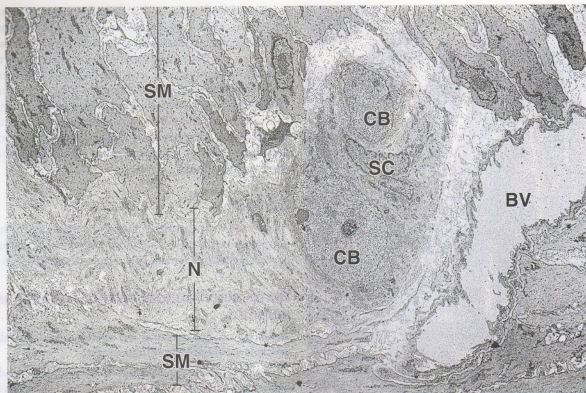


FIGURA 17.26 • Microfotografía electrónica del plexo mientérico (de Auerbach). El plexo está situado entre las dos capas de músculo liso (*SM*) de la muscular externa. Consiste en somas neuronales (*CB*) y una red extensa de fibras nerviosas (*N*). Junto a los somas neuronales se ve una célula satélite (*SC*), también conocida como célula neuróglica entérica. Estas células tienen características estructurales y químicas en común con las células neuróglicas del sistema nervioso central. *BV,* vaso sanguíneo. 3.800 ×.

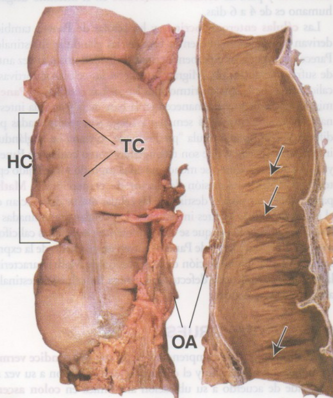


FIGURA 17.27 • Fotografía del intestino grueso. La fotografía muestra la superficie externa (serosa) (*a la izquierda*) y la superficie interna (mucosa) (*a la derecha*) del colon transverso. Obsérvense en la superficie externa las características distintivas del intestino grueso: una bandeleta bien definida de músculo liso que corresponde a una de las tres tenias del colon (*TC*), las haustras colónicas (*HC*) o abollonaduras del intestino grueso (ubicadas en el intervalo de las tenias y separadas por surcos transversales) y los apéndices epiploicos u omentales (*OA*), que son pequeñas proyecciones peritoneales repletas de tejido adiposo. En la superficie mucosa lisa se ven las válvulas colónicas o pliegues semilunares (*flechas*), formados como respuesta a las contracciones de la muscular externa. Compárese la superficie mucosa que se muestra aquí con la del intestino delgado (Fig. 17.17).

Las cuatro capas características del tubo digestivo también aparecen en el intestino grueso. Sin embargo, en el nivel macroscópico se comprueban varias características distintivas (Fig. 17.27):

- **Tenias del colon**, que corresponden a tres bandeletas equidistantes, estrechas y gruesas, formadas por la capa longitudinal externa de la muscular externa. Se ven principalmente en el ciego y el colon y no se encuentran en el recto, en el conducto anal ni el apéndice vermiforme.
- **Haustras colónicas**, que son abollonaduras o saculaciones visibles entre las tenias en la superficie externa del ciego y del colon.
- **Apéndices epiploicos u omentales**, que son pequeñas proyecciones de la serosa repletas de tejido adiposo que aparecen en la superficie externa del colon.

Mucosa

La **mucosa** del intestino grueso tiene una superficie "lisa" porque carece tanto de válvulas conniventes como de vellosidades. Contiene abundantes glándulas intestinales (criptas de Lieberkühn) tubulares rectas que se extienden en todo su espesor (Fig. 17.28a). Las glándulas están compuestas por el mismo epitelio simple cilíndrico que posee la superficie intestinal desde la que se invaginan. La inspección de la superficie luminal del intestino grueso con el microscopio permite ver los orificios de las glándulas, que están distribuidos en un patrón ordenado (Fig. 17.28b).

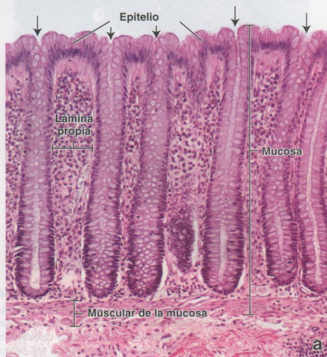
Las funciones principales del intestino grueso son la reabsorción de agua y electrolitos y la eliminación de los alimentos no digeridos y de desechos.

La función primaria de las **células absortivas cilíndricas** es la reabsorción de agua y electrolitos. La morfología de las células absortivas en esencia es idéntica a la de los enterocitos del intestino delgado. La reabsorción se efectúa por el mismo sistema de transporte impulsado por la ATPasa activada por Na^+/K^+ descrito para el intestino delgado.

La eliminación de los materiales de desecho semisólidos o sólidos es facilitada por la gran cantidad de moco secretado por las células caliciformes abundantes de las glándulas intestinales. Las células caliciformes son más numerosas en el intestino grueso que en el intestino delgado (véase la Fig. 17.28a y la Lámina 62, p. 622). Producen mucina que se secreta en forma continua para lubricar la mucosa intestinal, lo cual facilita el paso del contenido cada vez más sólido.

El epitelio de la mucosa del intestino grueso contiene los mismos tipos celulares que el intestino delgado excepto las células de Paneth, que normalmente faltan en los seres humanos.

Las células absortivas cilíndricas predominan (4:1) sobre las células caliciformes en la mayor parte del colon, aunque esto no siempre sea aparente en los cortes histológicos (véase la Fig. 17.28a). Sin



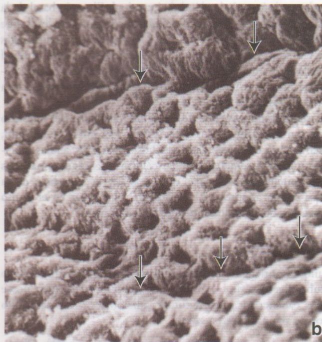


FIGURA 17.28 • **Mucosa del intestino grueso. a.** En esta microfotografía de un corte teñido con H-E se ve la mucosa y parte de la submucosa del colon. El epitelio superficial se continúa con las glándulas intestinales (criptas de Lieberkühn) que son tubulares, rectas y no ramificadas. Las *flechas* señalan los orificios de las glándulas en la superficie intestinal. Las células epiteliales son principalmente células absortivas y células caliciformes. Conforme se sigue el epitelio hacia la profundidad de la glándula la cantidad de las células absortivas disminuye mientras que las células caliciformes se tornan cada vez más abundantes. La lámina propia muy celular contiene gran cantidad de linfocitos y otras células del sistema inmunitario. **b.** Microfotografía electrónica de barrido de la superficie mucosa del intestino grueso humano. La superficie está dividida en territorios por surcos (*flechas*). Cada territorio contiene de 25 a 100 orificios glandulares. 140 × (Fenoglio CM, Richart RM, Kaye GI. Comparative electron-microscopic features of normal, hyperplastic, and adenomatous human colonic epithelium. II. Variations in surface architecture found by scanning electron microscopy. Gastroenterology 1975; 69:100-9. Reproducido con autorización).

embargo, esta proporción disminuye para aproximarse a 1:1 cerca del recto, donde la cantidad de células caliciformes aumenta. Si bien las células absortivas secretan glucocáliz a un ritmo rápido (el tiempo de recambio en los seres humanos es de 16 a 24 horas), en el colon no se ha comprobado que esta capa contenga enzimas digestivas. Pero, al igual que en el intestino delgado, la ATPasa de Na^{+}/K^{+} es abundante y está ubicada en las membranas plasmáticas laterales de las células absortivas. Con frecuencia el espacio intercelular está dilatado, lo cual indica un transporte activo de líquido.

Las células caliciformes madurarían en la profundidad de la glándula intestinal, aun en la zona de replicación (Fig. 17.29). Secretan moco en forma continua, incluso hasta el momento en que alcanzan la superficie luminal. Aquí, en la superficie, el ritmo de secreción supera el ritmo de síntesis y en el epitelio aparecen células caliciformes "agotadas". Estas células son altas y delgadas y tienen una pequeña cantidad de gránulos de mucinógeno en el citoplasma centroapical. En el epitelio colónico también se ha descrito un tipo celular infrecuente, la **célula "con flecos" caveolada**; sin embargo, este tipo celular correspondería a una forma de célula caliciforme agotada.

Renovación celular epitelial en el intestino grueso

Todas las células epiteliales del intestino grueso derivan de una sola población de células madre.

Al igual que en el **intestino delgado**, todas las células epiteliales de la mucosa del intestino grueso derivan de células madre ubicadas en la base de la glándula intestinal. El tercio basal de la glándula constituye el nicho de células madre intestinales donde las células recién generadas sufren 2 o 3 divisiones adicionales mientras comienzan su migración hacia la superficie luminal para exfoliarse unos 5 días más tarde. Los tipos celulares intermedios que hay en el tercio basal de las glándulas intestinales son idénticos a los del intestino delgado.

Los tiempos de recambio de las células epiteliales del intestino grueso son semejantes a los de las células del intestino delgado, es decir unos 6 días para las células absortivas y las células caliciformes y hasta 4 semanas para las células enteroendocrinas. Las células epiteliales envejecidas que alcanzan la superficie de la mucosa sufren apoptosis y se exfolian hacia la luz en el punto medio entre dos glándulas intestinales contiguas.

Lámina propia

Aunque contiene los mismos componentes básicos que el resto del tubo digestivo, la **lámina propia** del intestino grueso posee algunas características estructurales adicionales y un desarrollo mayor de algunas otras, a saber:

- **Meseta colágena**, una gruesa capa de colágeno y proteoglucanos que está ubicada entre la lámina basal del epitelio de revestimiento y la lámina basal del endotelio de los capilares venosos absortivos fenestrados. En el colon humano normal esta capa alcanza los 5 μm de espesor y en los pólipos colónicos hiperplásicos este valor puede aumentar hasta tres veces. La meseta colágena participa en la regulación del transporte de agua y electrolitos desde el compartimiento intercelular del epitelio hasta el compartimiento vascular.

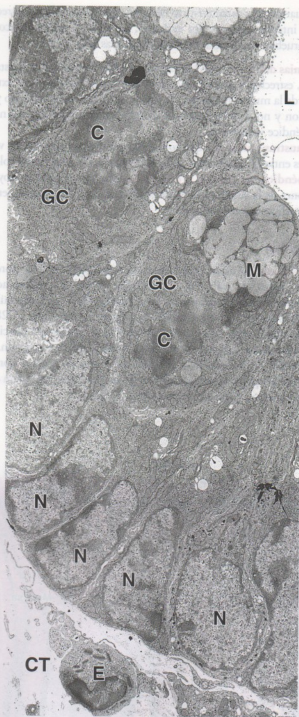


FIGURA 17.29 • Microfotografía electrónica de células caliciformes en división. En esta microfotografía electrónica se ve que ciertas células intestinales continúan dividiéndose incluso después de haberse diferenciado. Aquí aparecen dos células caliciformes (*GC*) en proceso de división. De manera característica las células mitóticas se alejan de la lámina basal y se acercan a la luz. Una de las células caliciformes contiene gránulos de mucinógeno (*M*) en su citoplasma apical. Los cromosomas (*C*) de las células en división no están rodeados por una envoltura nuclear. Compárese con los núcleos (*N*) de las células epiteliales intestinales que no están en proceso de división. La luz (*L*) de la glándula aparece en el ángulo superior derecho de la fotografía. *CT*, tejido conjuntivo; *E*, eosinófilo. 5.000 ×.

- **Vaina fibroblástica pericríptica** bien desarrollada y constituida por una población de fibroblastos cuyas células se replican con regularidad. Los fibroblastos se dividen justo debajo de la base de la glándula intestinal, junto a las células madre del epitelio (tanto en el intestino grueso como en el intestino delgado). Luego los fibroblastos se diferencian y migran hacia arriba en paralelo y en sincronía con las células epiteliales. Aunque la suerte final del fibroblasto pericríptico se desconoce, después de que alcanza el nivel de la superficie luminal la mayoría de estas células adoptan las características morfológicas e histoquímicas de los macrófagos. Algunos datos indican que los macrófagos del centro de la lámina propia del intestino grueso se originarían como una diferenciación terminal de los fibroblastos pericrípticos.
- **GALT** que está en continuidad con el del íleon terminal. En el intestino grueso el GALT tiene un desarrollo mayor; nódulos linfáticos grandes distorsionan el espaciado regular de las glándulas intestinales y se extienden dentro de la submucosa. Es probable que el desarrollo extenso del sistema inmunitario en el colon sea un reflejo de la gran cantidad y variedad de microorganismos y productos finales del metabolismo nocivos que hay en la luz colónica normal.

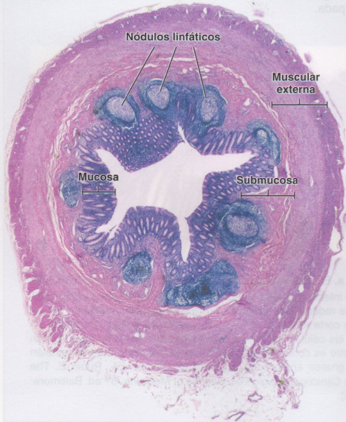


FIGURA 17.30 • **Microfotografía de un corte transversal del apéndice vermiforme.** El apéndice vermiforme posee las mismas cuatro capas que el intestino grueso pero su diámetro es mucho menor. En toda la mucosa típicamente se ven nódulos linfáticos que suelen extenderse hacia la submucosa. Obsérvense los centros germinativos bien delimitados dentro de los nódulos linfáticos. La muscular externa está compuesta por una capa circular interna bastante gruesa y una capa longitudinal externa mucho más delgada. El apéndice está cubierto por una serosa que es continua con el mesoapéndice (*abajo, a la derecha*). 10 ×.

- **Vasos linfáticos.** En general no hay vasos linfáticos en el centro de la lámina propia entre las glándulas intestinales y ninguno se extiende hacia la superficie luminal del intestino grueso. Sólo en época reciente y mediante el uso de marcadores nuevos muy selectivos para epitelio linfático los investigadores han encontrado pequeños vasos linfáticos ocasionales a la altura de las bases de las glándulas intestinales. Estos vasos drenan en la red linfática de la muscular de la mucosa. El paso siguiente en el drenaje linfático ocurre en los plexos linfáticos de la submucosa y la muscular externa antes de que la linfa abandone la pared del intestino grueso y drene en los ganglios linfáticos regionales. **Para comprender la importancia clínica del patrón linfático en el intestino grueso, véase el Recuadro 17.6.**

Muscular externa

Como ya se mencionó, en el ciego y el colon (ascendente, transverso, descendente y sigmoide) la **capa externa de la muscular externa** está parcialmente condensada en bandeletas musculares longitudinales prominentes, llamadas **tenias del colon**, que pueden verse a simple vista (véase la Fig. 17.27). Entre estas bandeletas la capa longitudinal forma una lámina muy delgada. En el recto, en el conducto anal y en el apéndice vermiforme la capa longitudinal externa de músculo liso es una capa de espesor uniforme, como en el intestino delgado.

Los haces de músculo de las tenias del colon penetran la **capa circular interna de la muscular externa** con intervalos irregulares en toda la longitud y la circunferencia del colon. Estas discontinuidades visibles de la muscular externa permiten que diferentes segmentos del colon se contraigan en forma independiente, lo cual conduce a la formación de **saculaciones (haustras)** en la pared colónica.

La muscular externa del intestino grueso produce dos tipos principales de contracciones: de segmentación y peristálticas. Las contracciones de segmentación son locales y no propulsan el contenido intestinal. Las contracciones peristálticas causan el desplazamiento en masa del contenido colónico hacia distal. Los movimientos peristálticos masivos son infrecuentes; en las personas sanas suelen ocurrir una vez al día para vaciar el colon distal.

Submucosa y serosa

La **submucosa** del intestino grueso se adecua a la descripción general dada para todo el tubo digestivo. En los sitios en los que el intestino grueso está en contacto directo con otras estructuras (como sucede en una gran parte de su superficie posterior), su capa más externa es una adventicia; en el resto del órgano es una serosa típica.

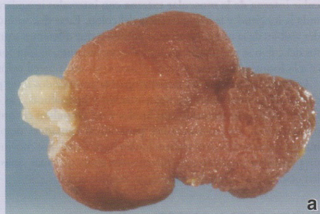
Ciego y apéndice

El **ciego** es una expansión del intestino grueso situada debajo de un plano transversal tangente al borde inferior de la válvula ileocecal; el apéndice es una evaginación digitiforme alargada, fina y más o menos flexuosa que tiene su origen en el ciego. La histología del ciego es muy similar a la del resto del colon; el **apéndice** difiere del colon porque tiene una capa de músculo longitudinal completa y uniforme en la muscular externa (Fig. 17.30 y Lámina 63, p. 624). La característica más conspicua del apéndice es la gran cantidad de nódulos linfáticos que se extienden dentro de la submucosa. **En muchos adultos, la estructura normal del apéndice desaparece y el órgano es reemplazado por un tejido fibroso cicatrizal. La obs-**

• RECUADRO 17.6 Correlación clínica: el patrón de distribución de los vasos linfáticos y enfermedades del intestino grueso

La **ausencia de drenaje linfático** desde la lámina propia del intestino grueso inicialmente se descubrió mediante el uso de técnicas estándar para el análisis de muestras de tejido obtenidas de biopsias que se examinaron con los microscopios óptico y electrónico. Recientemente se han tornado disponibles anticuerpos monoclonales D2-40 específicos que reaccionan con una sialoglucoproteína O-ligada de 40 kDa que se expresan en el endotelio linfático y sirven para estudiar la distribución de los vasos linfáticos. Este estudio es importante para verificar la integridad morfológica de la lámina propia en el intestino grueso que se asocia con la ausencia de vasos linfáticos. Por ejemplo, en la inflamación superficial crónica del colon y el recto conocida como **colitis ulcerosa**, la formación de tejido de granulación se asocia con la proliferación de vasos sanguíneos y linfáticos en la lámina propia. La linfangiogénesis (formación de vasos linfáticos) de esta enfermedad está vinculada con la expresión del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). El progreso del tratamiento en la colitis ulcerosa puede verificarse mediante biopsias, las cuales muestran la desaparición de los vasos linfáticos de la lámina propia. En cambio, el aumento de la cantidad de vasos linfáticos en la lámina propia indica la presencia de inflamación activa.

El descubrimiento de la distribución de los vasos linfáticos en el intestino grueso estableció la base del tratamiento actual de los **adenomas** (pólipos adenomatosos del intestino grueso). Éstos son neoplasias intraepiteliales situadas en la masa de tejido que sobresale en la luz del intestino grueso (Fig. F17.6.1). La falta de vasos linfáticos en la lámina propia explica el ritmo lento de metástasis de ciertos cánceres colónicos. Los cánceres que forman grandes pólipos adenomatosos en el colon pueden crecer mucho dentro del epitelio y de la lámina propia antes de tener acceso a los vasos linfáticos que hay a la altura de la muscular de la mucosa. Dado que casi el 50% de los pólipos adenomatosos del intestino grueso están ubicados en el recto y el colon sigmoide, su presencia puede detectarse mediante rectosigmoideoscopia. Mientras la lesión esté confinada en la mucosa, la extirpación endoscópica de estos pólipos se considera un tratamiento adecuado. Sin embargo, la decisión terapéutica definitiva debe tomarse luego del examen microscópico minucioso de la lesión extirpada.



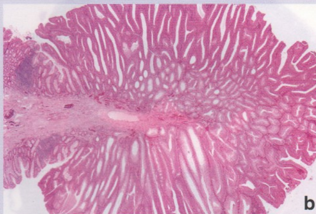


FIGURA F17.6.1 • **Pólipo adenomatoso del intestino grueso. a.** Esta fotografía muestra una vista macroscópica de un pólipo (de unos 2 cm de diámetro) que se extirpó quirúrgicamente del intestino grueso durante una colonoscopia (endoscopia colónica). El pólipo tiene una superficie abollonada (con tumefacciones redondeadas) característica y un pedículo mediante el cual se fijaba a la pared del colon. **b.** En esta microfotografía se ve un corte realizado a través del centro del pólipo. Obsérvese en el extremo del pólipo el patrón repetitivo de túbulos formados por las células epiteliales neoplásicas que han migrado y se han acumulado en la superficie intestinal. El pedículo visible en el centro es continuo con la submucosa del colon. Nótese también la presencia del epitelio simple cilíndrico normal del intestino grueso en la base del pedículo (Mitros FA, Rubin E. The Gastrointestinal Tract. En: Rubin R, Strayer DS. Rubin's Pathology: Clinicopathologic Foundations of Medicine, 5[th] ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. Reproducido con autorización).

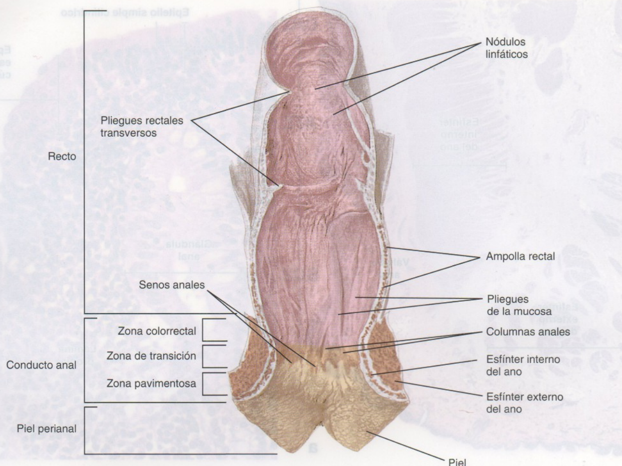


FIGURA 17.31 • **Dibujo del recto y del conducto anal.** El recto y el conducto anal son las porciones terminales del intestino grueso. La superficie interna del recto está tapizada por la mucosa colorrectal que posee un epitelio simple cilíndrico formado en su mayor parte por células caliciformes. El epitelio de la mucosa se invagina para formar una gran cantidad de glándulas. En el conducto anal el epitelio simple cilíndrico sufre una transición a epitelio estratificado cilíndrico (o cúbico) y luego a epitelio estratificado plano. Este cambio gradual ocurre en la región conocida como zona de transición, que ocupa el tercio medio del conducto anal entre la zona colorrectal y la zona pavimentosa de la piel perianal.

trucción del orificio de comunicación entre el apéndice y el ciego, por lo general debido a cicatrices, acumulación de moco viscoso o materia fecal que se introduce en la luz del apéndice proveniente del ciego, puede causar apendicitis (inflamación del apéndice). El apéndice también es un sitio común de aparición de carcinoide, un tipo de tumor originado en las células enteroendocrinas de la mucosa de revestimiento (véase el Recuadro 17.3).

Recto y conducto anal

El **recto** es la porción distal dilatada del tubo digestivo. Su parte superior se distingue del resto del intestino grueso por la presencia de pliegues llamados **pliegues rectales transversos**. La mucosa del recto es semejante a la del resto del colon distal y posee glándulas intestinales tubulares rectas con muchas células caliciformes.

La porción más distal del tubo digestivo es el **conducto anal**. Tiene una longitud que en promedio alcanza los 4 cm y se extiende desde la cara superior del diafragma de la pelvis hasta el orificio anal (Fig. 17.31). La parte superior del conducto anal posee pliegues longitudinales llamados **columnas anales**. Las depresiones que hay entre estas columnas se conocen como **senos anales**. El conducto anal se divide en tres zonas de acuerdo con las características del revestimiento epitelial:

- **Zona colorrectal**, que está en el tercio superior del conducto anal y contiene un epitelio simple cilíndrico con características idénticas a las del epitelio rectal.
- **Zona de transición**, que ocupa el tercio medio del conducto anal. Consiste en una transición entre el epitelio simple cilíndrico de la mucosa rectal y el epitelio estratificado plano de la piel perianal. La zona de transición posee un epitelio estratificado cilíndrico interpuesto entre el epitelio simple cilíndrico y el epitelio estratificado plano, que se extiende hacia la zona cutánea del conducto anal (Fig. 17.32 y Lámina 64, p. 626).
- **Zona pavimentosa**, que se encuentra en el tercio inferior del conducto anal. Esta zona se halla revestida por un epitelio estratificado plano que es continuo con el de la piel perineal.

En el conducto anal las **glándulas anales** se extienden dentro de la submucosa e incluso dentro de la muscular externa. Estas glándulas tubulares rectas ramificadas secretan moco hacia la superficie anal a través de conductos revestidos por un epitelio estratificado cilíndrico. **A veces las glándulas anales están rodeadas por tejido linfático difuso. Con frecuencia conducen a la formación de**

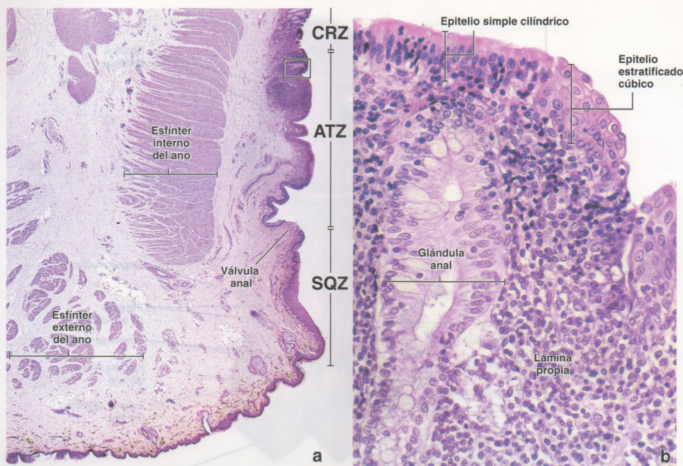


FIGURA 17.32 • Microfotografías del conducto anal. a. Esta microfotografía es de un corte longitudinal a través de la pared del conducto anal. Obsérvense las tres zonas del conducto anal: la zona pavimentosa (*SQZ*) que posee un epitelio estratificado plano, la zona de transición (*ATZ*) con epitelio estratificado plano, estratificado cúbico o cilíndrico y el epitelio simple cilíndrico de la mucosa rectal y la zona colorrectal (*CRZ*) que posee un epitelio simple cilíndrico igual que el resto del colon. Nótese la válvula anal que señala el límite entre la ATZ y la SQZ. El esfínter interno del ano es producto del engrosamiento de la capa circular de la muscular externa. En el tejido subcutáneo se ve una pequeña parte del esfínter externo del ano. 10 ×. **b.** En este gran aumento de la región contenida dentro del *rectángulo* de **a** se ve con más detalle la zona de transición del conducto anal (*ATZ*). Obsérvese la transición brusca entre el epitelio simple cilíndrico y el epitelio estratificado cúbico. El epitelio simple cilíndrico de las glándulas anales se extiende hacia el interior de la submucosa. Estas glándulas tubulares mucosecretoras rectas están rodeadas por tejido linfático difuso. 200 ×.

fístulas (comunicaciones anómalas entre el conducto anal y la piel perianal).

La piel que rodea el orificio anal contiene glándulas apocrinas grandes llamadas **glándulas perianales** o **circumanales**. En algunos animales la secreción de estas glándulas actúa como sustancia de atracción sexual. La región perianal también tiene folículos pilosos y glándulas sebáceas.

La submucosa de las columnas anales contiene las ramificaciones terminales de la arteria rectal superior y el plexo venoso rectal. La dilatación de estas venas de la submucosa constituye las hemorroides internas, que se relacionan con un aumento de la presión venosa en el circuito de la vena porta (hipertensión portal). En el recto no hay tenias del colon; la capa longitudinal de la muscular externa forma una lámina de espesor uniforme. La muscular de la mucosa desaparece más o menos a la altura de la zona de transición del conducto anal, donde la capa circular de la muscular externa está engrosada para formar el esfínter interno del ano. El esfínter externo del ano consiste en músculo estriado del periné.

• LÁMINA 54 Esófago

El esófago es un tubo muscular que conduce los alimentos y otras sustancias desde la faringe hasta el estómago. La **mucosa** que tapiza el esófago en toda su longitud posee un epitelio estratificado plano no queratinizado. La **lámina propia** subyacente es semejante a la del resto del tubo digestivo; hay tejido linfático difuso distribuido en toda su extensión y también se encuentran nódulos linfáticos. La parte más periférica de la mucosa, que corresponde a la **muscular de la mucosa**, está compuesta por fascículos de células musculares lisas de orientación longitudinal. La **submucosa** consiste en un tejido conjuntivo denso no modelado que contiene vasos sanguíneos y linfáticos de calibre mayor, fibras nerviosas y células ganglionares. Las fibras nerviosas y las células ganglionares forman el plexo submucoso (plexo de Meissner). La **muscular externa** se divide en dos estratos musculares: una capa circular interna y una capa longitudinal externa. El tercio superior de la muscular externa consiste en músculo estriado, una continuación del músculo de la faringe. En la muscular externa del tercio medio del esófago se mezclan y se entretejen haces de músculo estriado y músculo liso. La muscular externa del tercio inferior está compuesta exclusivamente por músculo liso como en el resto del tubo digestivo.

Esófago, simio, H-E, 60 ×; detalle 400 ×.

Aquí se muestra un corte transversal de la pared del esófago. La **mucosa** *(Muc)* consiste en un epitelio estratificado plano *(Ep)*, una **lámina propia** *(LP)* y una **muscular de la mucosa** *(MM)*. El límite entre el epitelio y la lámina propia es nítido aunque irregular a causa de las abundantes papilas profundas de tejido conjuntivo. El estrato basal del epitelio se tiñe intensamente y aparece como una banda oscura bastante visible con poco aumento. Esto en parte se debe a la basofilia citoplasmática de las células basales. El hecho de que las células basales sean pequeñas eleva la relación nucleocitoplasmática, lo cual intensifica aún más la tinción con hematoxilina de este estrato.

La **submucosa** consiste en un tejido conjuntivo denso no modelado que contiene los vasos sanguíneos y los nervios más grandes. En la submucosa de esta microfotografía no se ven glándulas pero suelen hallarse en toda esta capa y es probable que queden incluidas en algún corte de la pared. Mientras que el límite entre el epitelio y la lámina propia es claro, el límite entre la mucosa *(Muc)* y la submucosa *(SubM)* no está tan bien marcado, aunque se discierne con bastante facilidad.

La **muscular externa** *(ME)* que se muestra aquí está compuesta principalmente por músculo liso pero también contiene regiones de músculo estriado. Aunque las estriaciones no son obvias con este aumento escaso, las regiones de eosinofilia más intensa (*asteriscos*) corresponden a músculo estriado que sí se puede reconocer con un aumento mayor. Esto puede corroborarse si se examina el **detalle**, que es de una región de la mitad inferior de la microfotografía.

El **detalle** muestra músculo liso y músculo estriado con orientación circular. El músculo estriado se tiñe más intensamente con la eosina, pero de más importancia son la distribución y la cantidad de los núcleos. En el centro del **detalle** hay abundantes núcleos alargados con una orientación uniforme que pertenecen al músculo liso *(SM)*. Por arriba y por debajo hay pocos núcleos alargados; además, están situados principalmente en la periferia de las fibras. Éste es músculo estriado cuyas estriaciones transversales son apenas perceptibles en algunos sitios. La muestra que se presenta aquí es del tercio medio del esófago, donde hay tanto músculo liso como músculo estriado. La muscular externa del tercio distal del esófago posee sólo músculo liso, mientras que la del tercio proximal contiene exclusivamente músculo estriado.

Por fuera de la muscular externa está la **adventicia** *(Adv)*, que consiste en tejido conjuntivo denso.

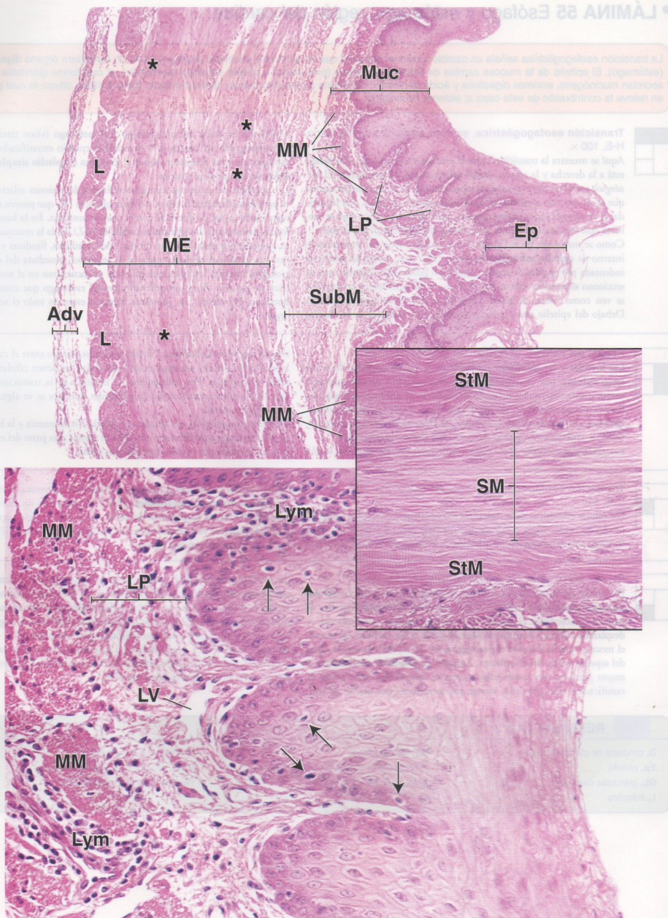
Mucosa, esófago, simio, H-E, 300 ×.

Al igual que en otros epitelios estratificados planos, las células nuevas se producen en el estrato basal, desde donde migran hacia la superficie. Durante esta migración, la forma y la orientación de las células cambia. Este cambio en la forma de las células y en su orientación también se refleja en el aspecto de los núcleos. En los estratos más profundos, los núcleos son esferoidales, mientras que en las capas más superficiales son alargados y se orientan paralelos al plano de la superficie libre. El hecho de que puedan verse núcleos en todo el espesor del revestimiento epitelial, en particular en las células superficiales, indica que el epitelio no está queratinizado. En algunos casos el epitelio de la parte superior del esófago puede estar paraqueratinizado o, con una frecuencia mucha menor, queratinizado.

Como se muestra en esta microfotografía, la **lámina propia** *(LP)* es un tejido conjuntivo laxo muy celular que contiene muchos linfocitos *(Lym)*, vasos sanguíneos pequeños y vasos linfáticos *(LV)*. En el límite entre la mucosa y la submucosa está la muscular de la mucosa *(MM)*. Los núcleos de las células musculares lisas de esta capa aquí aparecen esferoidales porque el plano de corte es transversal a la fibra.

REFERENCIAS

Adv, adventicia
Ep, epitelio estratificado plano
L, capa longitudinal de la muscular externa
LP, lámina propia
LV, vaso linfático
Lym, linfocitos
ME, muscular externa
MM, muscular de la mucosa
Muc, mucosa
SM, músculo liso
StM, músculo estriado
SubM, submucosa
flechas (microfotografía inferior), linfocitos en el epitelio
asteriscos (microfotografía superior), regiones de músculo estriado en la muscular externa


*
Muc
*
MM
L
*
LP
Ep
ME
SubM
Adv
L
*
StM
MM
SM
MM
Lym
StM
LP
LV
MM
Lym

• LÁMINA 55 Esófago y estómago, región del cardias

La transición esofagogástrica señala un cambio funcional desde lo que es un simple conducto (esófago) hacia un verdadero órgano digestivo (estómago). El epitelio de la mucosa cambia de estratificado plano (protección) a simple cilíndrico (secreción), el cual forma glándulas que secretan mucinógeno, enzimas digestivas y ácido clorhídrico. La lámina propia muy celular tiene abundante tejido linfático difuso, lo cual pone en relieve la contribución de esta capa al sistema inmunitario.



Transición esofagogástrica, esófago-estómago, ser humano, H-E, 100 ×.

Aquí se muestra la transición entre el esófago y el estómago. El esófago está a la derecha y la región cardial del estómago a la izquierda. El *rectángulo grande* incluye una región representativa de la mucosa del cardias que se ve con más aumento en la microfotografía de abajo, a la izquierda; el *rectángulo más pequeño* muestra parte de la transición que se examina con más aumento en la microfotografía del centro, a la derecha.

Como se mencionó en la Lámina 54, el esófago tiene un revestimiento interno de **epitelio estratificado plano** *(Ep)*, cuya superficie basal está indentada por papilas de tejido conjuntivo profundas. Cuando éstas se seccionan en sentido oblicuo (como ha ocurrido aquí con cinco papilas), se ven como islotes de tejido conjuntivo dentro del grueso epitelio. Debajo del epitelio están la lámina propia y la muscular de la mucosa *(MM)*. En la unión entre el esófago y el estómago (véase también la microfotografía del centro, a la derecha) el epitelio estratificado plano esofágico termina de manera súbita y comienza el **epitelio simple cilíndrico** de la superficie gástrica.

La superficie del estómago contiene múltiples depresiones relativamente profundas llamadas fovéolas o fositas gástricas *(P)*, que poseen un epitelio similar al de la superficie con el cual se continúa. En la base de las fositas desembocan las **glándulas cardiales** *(GL)*. Toda la mucosa gástrica contiene glándulas que son de tres tipos: cardiales, fúndicas y pilóricas. Las glándulas cardiales están en la vecindad inmediata del orificio esofágico inferior. Las glándulas pilóricas se encuentran en el antro gástrico, la porción distal infundibuliforme del estómago que conduce al duodeno. Por último, las glándulas fúndicas están en todo el resto del órgano.



Región del cardias, estómago, ser humano, H-E, 260 ×.

Las fovéolas y las **glándulas cardiales** de la microfotografía de arriba están rodeadas por una lámina propia muy celular. Con este aumento mayor puede verse que muchas de las células de la lámina propia son linfocitos y otras células del sistema inmunitario. Entre las células musculares lisas de la muscular de la mucosa *(MM)* puede haber una gran cantidad de linfocitos *(L)*, por lo que esta capa parece interrumpida.

Las glándulas cardiales *(GL)* están restringidas en una estrecha región situada alrededor del cardias. No hay un límite preciso entre el cardias y la región fúndica del estómago, cuyas glándulas contienen células parietales y principales. Por consiguiente, a la altura de la transición entre estas dos regiones gástricas, en las glándulas cardiales se ve alguna que otra célula parietal.

En ciertos animales (p. ej., rumiantes y suidos) la anatomía y la histología del estómago son diferentes. En ellos al menos una parte del estómago está revestida por epitelio estratificado plano.



Transición esofagogástrica, esófago-estómago, ser humano, H-E, 440 ×.

Las células cilíndricas de la superficie del estómago y de las **fovéolas** *(P)* producen moco. Cada célula de la superficie general y de las fovéolas contiene una acumulación de gránulos de mucinógeno en su citoplasma apical, lo cual contribuye a formar una superficie secretora compuesta por **células mucosas superficiales** *(SMC)*. El contenido de moco suele perderse durante la preparación del tejido y por ello la región apical de las células aparece vacía en los cortes de parafina teñidos con H-E como los que se muestran en esta lámina.

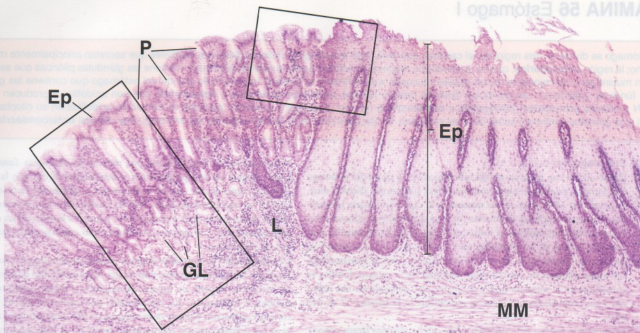


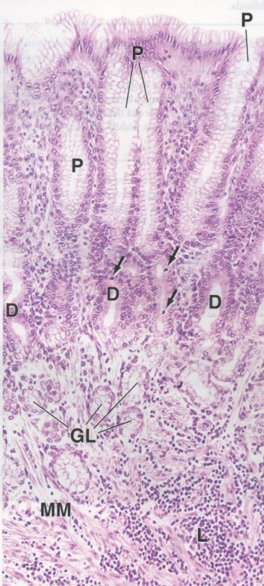
Región del cardias, estómago, ser humano, H-E, 440 ×.

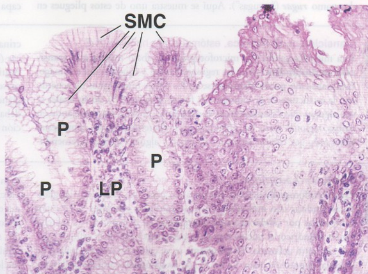
El epitelio de las glándulas cardiales *(GL)* también consiste en **células mucosas glandulares** *(MGC)*. Como se ve en la microfotografía, de manera característica el núcleo de la célula glandular está aplanado y desplazado contra la membrana plasmática de la base celular. De nuevo, el moco se pierde durante el procesamiento del tejido y ésta es la causa del aspecto pálido del citoplasma. Aunque las **glándulas cardiales** en su mayor parte son no ramificadas, a veces se comprueba cierto grado de ramificación. Las glándulas vierten sus secreciones por medio de conductos *(D)* en la base de las fositas gástricas. Las células que forman los conductos son cilíndricas y el citoplasma se tiñe bien con la eosina. Esto facilita la distinción entre las células de los conductos y las células glandulares mucosas. Entre las células que forman el conducto de la glándula están las que sufren división mitótica para reemplazar las células mucosas superficiales y glandulares. Las glándulas cardiales también contienen células enteroendocrinas, pero éstas son difíciles de identificar en los cortes de parafina teñidos con H-E.

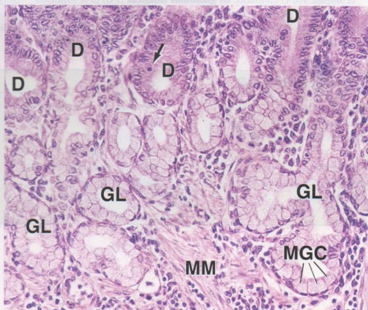
REFERENCIAS

D, conducto de glándula cardial
Ep, epitelio
GL, glándulas cardiales
L, linfocitos
LP, lámina propia
MGC, células mucosas glandulares
MM, muscular de la mucosa
P, fositas (fovéolas) gástricas
SMC, células mucosas superficiales
flechas, linfocitos intraepiteliales


P
Ep
GL
L
Ep
MM


P
P
P
D
D
D
GL
MM
L


SMC
P
P
P
LP


D
D
D
D
GL
GL
GL
MM
MGC

• LÁMINA 56 Estómago I

El estómago se divide en tres regiones: el **cardias**, que está junto al esófago y contiene glándulas cardiales que secretan principalmente mucinógeno; la región **antropilórica**, que es proximal con respecto al esfínter gastroduodenal (pilórico) y contiene las glándulas pilóricas que secretan un mucinógeno semejante al de las *células mucosas superficiales* y el **fundus**, la parte más grande del estómago que contiene las glándulas fúndicas (gástricas). Las glándulas fúndicas poseen **células parietales (oxínticas** o **delomorfas)** que son acidófilas y producen HCl 0,16 N y **células principales (cimógenas** o **adelomorfas)** que son basófilas y contienen gránulos de secreción acidófilos en su citoplasma apical. Los gránulos contienen sobre todo pepsinógeno. En las glándulas de todas las regiones del estómago hay **células enteroendocrinas**.

Estómago, ser humano, H-E.

Como ocurre con otras partes del tubo digestivo, la pared del estómago está formada por cuatro capas: mucosa *(Muc)*, submucosa *(SubM)*, muscular externa *(ME)* y serosa. La **mucosa** es la capa más interna (profunda) y tiene tres regiones distintivas *(flechas)*. La región en contacto con la luz del órgano contiene las fositas gástricas; la región intermedia contiene los cuellos de las glándulas que se tiñen bien con la eosina y la región más alejada de la luz se tiñe intensamente con la hematoxilina. Los tipos celulares de esta porción (basófila) de la mucosa fúndica se consideran en la microfotografía de abajo. Las células de las tres regiones y sus propiedades tintoriales se consideran en la Lámina 57 de este atlas.

La superficie interna del estómago vacío exhibe pliegues largos conocidos como ***rugae*** ("arrugas"). Aquí se muestra uno de estos pliegues en corte transversal. Está formado por mucosa y submucosa *(asteriscos)*. Estos pliegues no son permanentes y desaparecen al estirarse la pared gástrica, como ocurre cuando el estómago se distiende. También son visibles las regiones mamiladas *(M)*, las cuales consisten en sobreelevaciones circunscritas de la mucosa que se parecen a los adoquines de una calle empedrada. Las regiones mamiladas sólo contienen mucosa y no poseen submucosa.

La **submucosa** y la **muscular externa** se tiñen predominantemente con la eosina; la muscular aparece más oscura. El músculo liso de la muscular externa le imparte un aspecto homogéneo y macizo uniforme. En cambio, la submucosa, que está formada por tejido conjuntivo, puede contener adipocitos y posee vasos sanguíneos *(BV)* abundantes. La **serosa** es tan delgada que con este aumento escaso no se logra ver como una capa definida.

Transición cardiofúndica, estómago, ser humano, H-E.

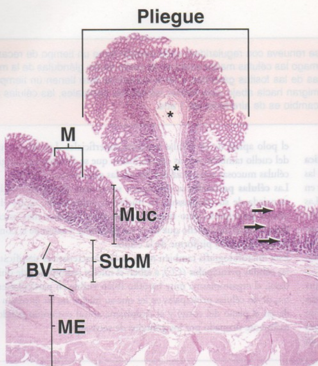
Esta microfotografía y la microfotografía de abajo muestran la **transición cardiofúndica** (entre las regiones cardial y fúndica) del estómago. Esta transición puede identificarse en los cortes histológicos de acuerdo con la estructura de la mucosa. Las fositas gástricas *(P)*, de las cuales se ven algunas que desembocan en la superficie *(flechas)*, son semejantes en ambas regiones pero las glándulas son diferentes. Están compuestas sobre todo por células secretoras de moco y algunas células enteroendocrinas. El límite entre las glándulas cardiales *(CG)* y las glándulas fúndicas *(FG)* está señalado por la *línea de puntos* en cada microfotografía. Aquí se muestra todo el espesor de la mucosa gástrica, como lo indica la presencia de la muscular de la mucosa *(MM)* debajo de la base de las glándulas fúndicas. Sin embargo, la muscular de la mucosa que hay debajo de las glándulas cardiales está desdibujada por una gran infiltración de linfocitos que forman un nódulo linfático *(LN)*.

Transición cardiofúndica, estómago, ser humano, H-E.

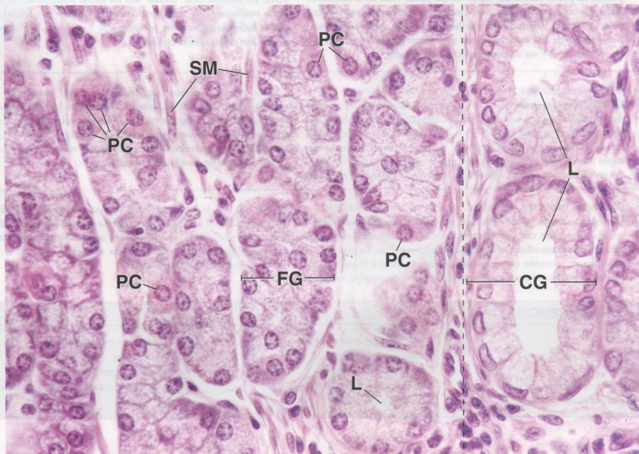
Esta microfotografía permite comparar las glándulas cardiales y las glándulas fúndicas con más aumento. Las **glándulas cardiales** *(CG)* están compuestas por células mucosas distribuidas en la forma de un epitelio simple cilíndrico; el núcleo está en la parte más basal de la célula y aparece un tanto aplanado. El citoplasma se ve como un retículo pálido de material que se tiñe poco. La luz *(L)* de las glándulas cardiales es bastante amplia. Por el contrario, las **glándulas fúndicas** *(FG)* (a la izquierda de la *línea de puntos*) son pequeñas y la luz sólo puede verse en algunos cortes fortuitos. En consecuencia, la mayor parte de las glándulas aparecen como cordones de células. Dado que ésta es una región profunda de la mucosa fúndica, las células en su mayoría son células principales. La porción basal de la célula principal contiene el núcleo y un ergastoplasma extenso, de ahí la basofilia. El citoplasma apical, normalmente ocupado por los gránulos de secreción que se perdieron al preparar el tejido, se tiñe muy poco. Dispersas entre las células principales están las células parietales *(PC)*. Estas células poseen de manera característica un núcleo esferoidal que está rodeado por un citoplasma eosinófilo. Entre las células de la lámina propia se ven algunas con núcleos alargados pálidos. Éstas son células musculares lisas *(SM)* que se extienden hacia la lámina propia desde la muscular de la mucosa.

REFERENCIAS

BV, vasos sanguíneos
CG, glándulas cardiales
FG, glándulas fúndicas
L, luz
LN, nódulo linfático
M, región mamilada (mamelón)
ME, muscular externa
MM, muscular de la mucosa
Muc, mucosa
P, fosita gástrica;
PC, células parietales
SM, células musculares lisas
SubM, submucosa
flechas: microfotografía superior izquierda, tres regiones de la mucosa fúndica con tinción diferente; microfotografía superior derecha, orificios de las fositas gástricas
asteriscos, submucosa en un pliegue ("arruga") de la mucosa
línea de puntos, límite entre las regiones fúndica y cardial


Pliegue
M
Muc
SubM
BV
ME


P
FG
CG
MM
LN


PC
SM
PC
PC
FG
PC
L
L
CG

• LÁMINA 57 Estómago II

El revestimiento epitelial del tubo digestivo consiste en un epitelio que se renueva con regularidad; cada porción tiene un tiempo de recambio y una ubicación de las células madre que son característicos. En el estómago las células madre están en el cuello de las glándulas de la mucosa. Las células que migran hacia arriba para formar las células mucosas de las fositas gástricas y de la superficie libre tienen un tiempo de recambio que oscila entre 3 y 5 días, mientras que en las células que migran hacia abajo para formar las células parietales, las células principales y las células enteroendocrinas de las glándulas el tiempo de recambio es de alrededor de 1 año.



Glándulas fúndicas, estómago, simio, H-E, 320 ×.
En esta microfotografía se muestra una región de la **mucosa fúndica** que incluye el fondo de las fositas gástricas y el cuello y el cuerpo de las glándulas fúndicas. Comprende las regiones señaladas por las *flechas* en la microfotografía superior izquierda de la Lámina 56 de este atlas. Las **células mucosas superficiales** *(SMC)* de las fositas gástricas se identifican con facilidad a causa de que el polo apical de cada célula, donde estaban los gránulos de mucinógeno, tiene un aspecto vacío. Justo debajo de las fositas gástricas están los cuellos *(N)* de las glándulas fúndicas, sitio en el que pueden identificarse **células mucosas del cuello** *(MNC)* y **células parietales** *(PC)*. Las células mucosas del cuello producen una secreción mucinosa diferente de la producida por las células mucosas superficiales. Como se ve aquí, las células mucosas del cuello tienen un citoplasma pálido; no hay regiones citoplasmáticas que se tiñan con intensidad ni hay ausencia característica de tinción local como ocurre en el polo apical de las células mucosas superficiales. Las células mucosas del cuello también son las células madre que se dividen para originar las células mucosas superficiales y las células glandulares.

Las **células parietales** se distinguen sobre todo por la eosinofilia pronunciada de su citoplasma. Su núcleo es redondeado, como el de las células principales, pero tiene la tendencia a ubicarse más cerca de la lámina basal del epitelio que de la luz glandular a causa de la configuración piramidal o piriforme de la célula.

Esta microfotografía también muestra las características significativas de las **células principales** *(CC)*, a saber: el núcleo redondeado de ubicación basal, el ergastoplasma muy basófilo (bien visible en particular en algunas de las células principales en las que su núcleo no ha quedado incluido en el plano del corte) y el citoplasma apical eosinófilo pálido (normalmente ocupado por los gránulos de secreción).



Submucosa, estómago, simio, H-E, 320 ×.
En esta microfotografía se muestra la región más periférica de la mucosa gástrica, la **submucosa** *(SubM)* y una parte de la muscular externa *(ME)*. La muscular de la mucosa *(MM)* es la parte de la mucosa que linda con la submucosa. Está compuesta por células musculares lisas dispuestas en por lo menos dos capas. Como puede verse en la microfotografía, las células musculares lisas contiguas a la submucosa se han cortado en sentido longitudinal y exhiben núcleos de contorno alargado. Justo encima de esta capa, las células musculares lisas se han seccionado transversalmente y sus núcleos aparecen redondeados.

La submucosa está compuesta por un tejido conjuntivo de densidad moderada. En la submucosa también hay adipocitos *(A)*, vasos sanguíneos *(BV)* y un grupo de células ganglionares *(GC)*. Estas células particulares pertenecen al **plexo submucoso** (plexo de Meissner [*MP*]). El **detalle** muestra con más aumento algunas de las células ganglionares *(GC)*. En realidad estas "células" son los somas voluminosos de las neuronas entéricas. Cada soma neuronal está rodeado por células satélite que se hallan estrechamente adosadas a él. Las *puntas de flecha* señalan los núcleos de las células satélite.



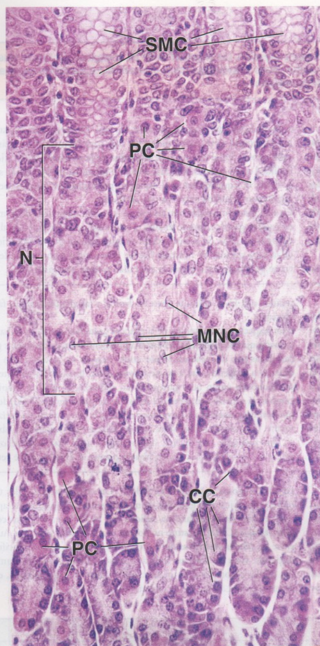
Glándulas gástricas, estómago, impregnación argéntica, 160 ×.
Las **células enteroendocrinas** constituyen una clase de células que pueden detectarse con el uso de técnicas histoquímicas especiales o con impregnaciones argénticas, pero que no son visibles en los cortes teñidos con H-E. En esta microfotografía se muestra la distribución celular según una técnica especial de impregnación argéntica *(flechas)*. A causa del procedimiento usado para teñirlas, estas células reciben el muy adecuado nombre de **células argentafines**. En esta imagen las células mucosas superficiales *(SMC)* señalan el fondo de las fositas gástricas y permiten corroborar que los cuellos de las glándulas fúndicas han quedado incluidos en el corte. Aquí las células argentafines se ven negras. El aumento relativamente escaso sirve para que el observador pueda calcular la frecuencia de distribución de estas células.



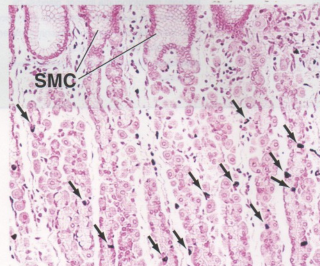
Glándulas gástricas, estómago, impregnación argéntica, 640 ×.
Con más aumento puede verse que las **células argentafines** *(flechas)* están ennegrecidas casi por completo por la impregnación con plata, aunque en algunas células se distingue un núcleo pálido. La plata tiñe el producto de secreción que se pierde durante la técnica histológica de rutina y, en concordancia con esto, en los cortes de parafina comunes teñidos con H-E la célula argentafín aparece como una célula clara. La técnica especial de impregnación argéntica de esta microfotografía y de la microfotografía de la derecha permite comprobar que muchas de las células argentafines tienen la tendencia a ubicarse cerca de la lámina basal y lejos de la luz de la glándula.

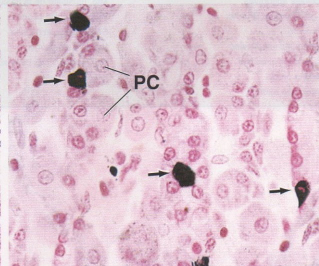
REFERENCIAS

A, adipocitos
BV, vasos sanguíneos
CC, células principales
GC, células ganglionares
ME, muscular externa
MM, muscular de la mucosa
MNC, células mucosas del cuello
MP, plexo de Meissner
N, cuello de la glándula fúndica
PC, células parietales
SMC, células mucosas superficiales
SubM, submucosa
flechas, células argentafines
puntas de flecha, núcleos de células satélite


SMC
PC
N
MNC
CC
PC


MM
BV
GC
A
BV
A
SubM
MP
GC
ME


SMC


PC

• LÁMINA 58 Transición gastroduodenal

La transición gastroduodenal señala la entrada en la porción absortiva del tubo digestivo. Un engrosamiento de la capa circular de la muscular externa en este sitio forma el esfínter pilórico, que regula el paso del quimo desde el estómago hacia el intestino. La secreción mucosa de las glándulas pilóricas contribuye a neutralizar el quimo mientras entra en el intestino.



Transición gastroduodenal, estómago-duodeno, simio, H-E, 40 ×. Aquí se muestra la transición entre el estómago y el duodeno (**transición gastroduodenal**). La mayor parte de la mucosa que se ve en la microfotografía pertenece al estómago y corresponde a la **mucosa pilórica** *(PMuc)*. El esfínter pilórico aparece como una región engrosada del músculo liso bajo la mucosa pilórica. A la extrema derecha está la **mucosa duodenal**, que es la primera parte de la mucosa intestinal *(IMuc)*. La región incluida en el *rectángulo* se muestra con más aumento en la microfotografía de abajo. La imagen permite comparar las dos regiones de la mucosa y también muestra las glándulas submucosas (glándulas de Brunner).

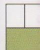
La submucosa del duodeno contiene las **glándulas de Brunner**, que están situadas bajo la muscular de la mucosa. En consecuencia, esta última estructura sirve como indicador útil para identificar las glándulas submucosas. En el estómago la **muscular de la mucosa** se identifica con facilidad como bandas estrechas de tejido muscular *(MM)*. Puede seguirse desde la izquierda hacia el duodeno pero luego se interrumpe en la región comprendida entre los dos *asteriscos*.

En esta microfotografía también se ve la región engrosada de la muscular externa gástrica, donde finaliza el estómago, que corresponde al esfínter pilórico *(PS)*. Su espesor, dado principalmente por la amplificación de la capa circular de músculo liso de la muscular externa, puede apreciarse por comparación con la muscular externa duodenal *(ME)*.



Transición gastroduodenal, estómago-duodeno, simio, H-E, 120 ×. El examen de esta región con más aumento permite comprobar que además de las glándulas intestinales *(IGl)*, que están en la mucosa, en la submucosa duodenal también hay glándulas. Éstas son las **glándulas de Brunner** *(BGl)*. Puede verse que algunos de los elementos glandulares *(flechas)* pasan de la submucosa a la mucosa, por lo que interrumpen la **muscular de la mucosa** *(MM)*. Las glándulas submucosas envían sus secreciones a la luz del duodeno a través de conductos *(D)*. En cambio, las glándulas pilóricas *(PGl)* son más o menos rectas en la mayor parte de su longitud, pero están enrolladas en la región cercana a la muscular de la mucosa y a veces se ramifican. Están restringidas en la mucosa y desembocan en fositas gástricas profundas. Sin embargo, en los cortes teñidos con H-E, el límite entre las fositas y las glándulas no es fácil de discernir.

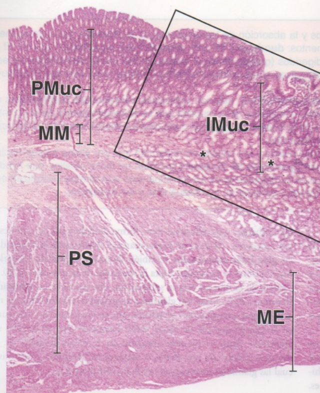
Con respecto a la histología de la mucosa gastroduodenal, ya se ha mencionado que las glándulas del estómago desembocan en las fositas gástricas. Éstas son depresiones y, por ende, cuando se cortan en un plano oblicuo o perpendicular a su eje mayor, como ha ocurrido en este caso, se reconocen como tales porque están rodeadas de lámina propia. En cambio, la superficie interna del intestino delgado tiene vellosidades *(V)*, que son evaginaciones o proyecciones hacia la luz cuya altura varía levemente. Cuando las vellosidades se cortan en sentido trasversal u oblicuo, se ven rodeadas por la luz, como ocurre aquí con una vellosidad. Además, las vellosidades tienen lámina propia *(LP)* en su parte central.

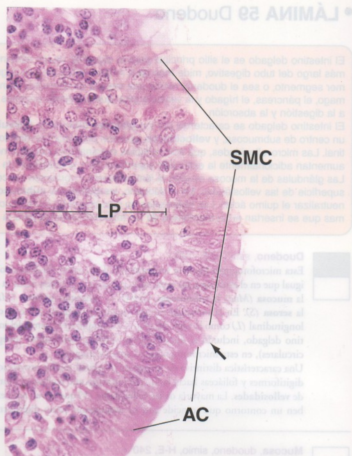


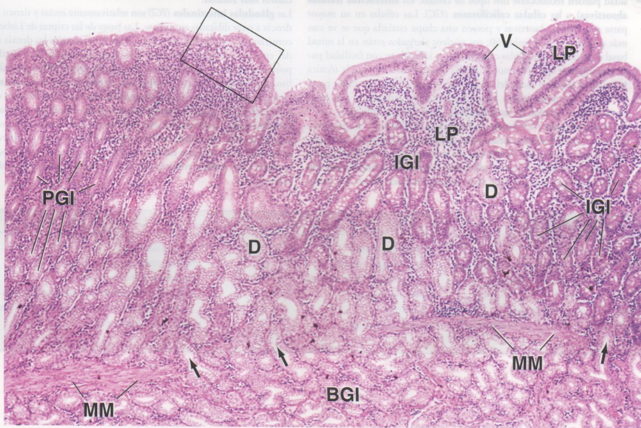
Transición gastroduodenal, estómago-duodeno, simio, H-E, 640 ×. La región contenida dentro del *rectángulo* de la microfotografía de abajo se muestra aquí con más aumento para que se vea cómo el epitelio del estómago difiere del epitelio del intestino. En ambos casos el epitelio es simple cilíndrico y la lámina propia *(LP)* que está debajo de él es muy celular a causa de la gran cantidad de linfocitos presentes. El límite entre el epitelio gástrico y el epitelio duodenal está señalado por la *flecha*. Del lado de la *flecha* perteneciente al estómago, el epitelio está formado por **células mucosas superficiales** *(SMC)*. Las células superficiales tienen una región apical con gránulos de mucinógeno que típicamente aparece vacía en los cortes de parafina teñidos con H-E. En cambio, las **células absortivas** *(AC)* del intestino no poseen moco en su citoplasma. Aunque entre las células absortivas del epitelio intestinal hay células caliciformes dispersas, éstas no forman una lámina mucosecretora ininterrumpida. Las células absortivas intestinales también poseen chapa estriada, que se muestra en la Lámina 60 de este atlas.

REFERENCIAS

AC, células absortivas
BGl, glándulas de Brunner
D, conducto
IGl, glándulas intestinales
IMuc, mucosa intestinal
LP, lámina propia
ME, muscular externa
MM, muscular de la mucosa
PGl, glándulas pilóricas
PMuc, mucosa pilórica
PS, esfínter pilórico
SMC, células mucosas superficiales
V, vellosidades
flechas: microfotografía inferior, glándula de Brunner que pasa de la submucosa a la mucosa; microfotografía superior derecha, límite entre los epitelios gástrico y duodenal
asteriscos, interrupción de la muscular de la mucosa


PMuc
MM
IMuc
*
*
PS
ME


SMC
LP
AC


V
LP
LP
IGI
D
IGI
PGI
D
D
MM
MM
BGI

• LÁMINA 59 Duodeno

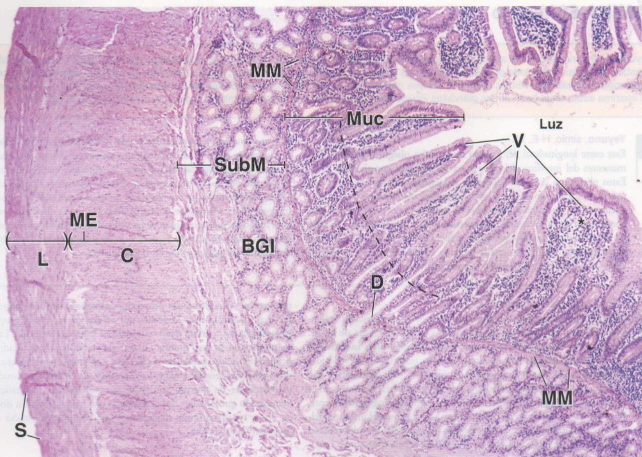
El intestino delgado es el sitio principal para la digestión de los alimentos y la absorción de los productos de la digestión. Es el componente más largo del tubo digestivo, mide más de 6 m y se divide en tres segmentos: **duodeno** (~25 cm), **yeyuno** (~2,5 m) e **íleon** (~3,5 m). El primer segmento, o sea el duodeno, recibe una mezcla de alimentos semidigeridos (quimo) desde el estómago, así como secreciones del estómago, el páncreas, el hígado y la vesícula biliar que contienen enzimas digestivas, precursores enzimáticos y otros productos que contribuyen a la digestión y la absorción.
El intestino delgado se caracteriza por los **pliegues circulares (válvulas conniventes)**, que son repliegues transversales permanentes con un centro de submucosa, y **vellosidades**, que son proyecciones digitiformes y foliáceas de la mucosa que se extienden dentro de la luz intestinal. Las microvellosidades, que son múltiples evaginaciones digitiformes de la superficie apical de cada célula epitelial intestinal (enterocito), aumentan adicionalmente la extensión superficial para la absorción de metabolitos.
Las glándulas de la mucosa ocupan la lámina propia y contienen las células madre y las células en desarrollo que por último migran hacia la superficie de las vellosidades. En el duodeno, las **glándulas submucosas (glándulas de Brunner)** secretan un moco alcalino que ayuda a neutralizar el quimo ácido. Los enterocitos no sólo absorben los productos de la digestión en la luz intestinal sino que también sintetizan enzimas que se insertan en la membrana de las microvellosidades para la digestión terminal de los disacáridos y los dipéptidos.

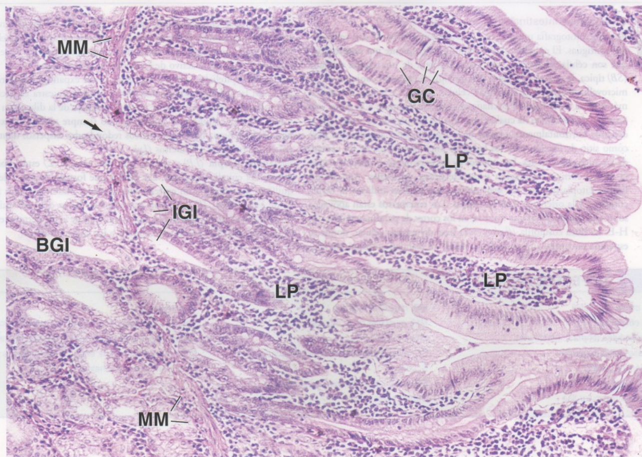
Duodeno, simio, H-E, 120 ×.
Esta microfotografía muestra un segmento de la pared del duodeno. Al igual que en el estómago, las capas de la pared son, en orden desde la luz: la **mucosa** *(Muc)*, la **submucosa** *(SubM)*, la **muscular externa** *(ME)* y la **serosa** *(S)*. En la muscular externa puede distinguirse tanto la capa longitudinal *(L)* como la capa circular *(C)*. Aunque en la pared del intestino delgado, incluido el duodeno, hay válvulas conniventes (pliegues circulares), en esta microfotografía no aparece ninguna.
Una característica distintiva de la mucosa intestinal son las proyecciones digitiformes y foliáceas hacia la luz del intestino que reciben el nombre de **vellosidades**. La mayoría de las vellosidades *(V)* que se ven aquí exhiben un contorno que coincide con su descripción como digitiformes. Sin embargo, una vellosidad tiene forma de hoja y por lo tanto es foliácea *(asteriscos)*. La *línea de puntos* marca el límite entre las vellosidades y las **glándulas intestinales** (también llamadas criptas de Lieberkühn). Estas últimas se extienden hasta la muscular de la mucosa *(MM)*.
Debajo de la mucosa está la submucosa, que contiene las **glándulas de Brunner** *(BGl)*. Éstas son glándulas tubulares o tubuloalveolares ramificadas cuyos componentes secretores, que se muestran con más aumento en la microfotografía de abajo, están formados por un epitelio simple cilíndrico. Aquí y con más aumento en la microfotografía de abajo, donde se señala con una *flecha*, se muestra un conducto *(D)* a través del cual las glándulas desembocan en la luz del duodeno.

Mucosa, duodeno, simio, H-E, 240 ×.
Aquí se muestran con más aumento las características histológicas de la mucosa duodenal. En la capa epitelial que forma la superficie de la vellosidad pueden reconocerse dos tipos de células: los **enterocitos (células absortivas)** y las **células caliciformes** *(GC)*. Las células en su mayor parte son células absortivas y poseen una chapa estriada que se ve con más aumento en la Lámina 60; sus núcleos alargados están en la mitad basal de la célula. Las células caliciformes se identifican con facilidad por la acumulación apical de moco, que ha desaparecido durante la técnica histológica (aspecto vacío del citoplasma supranuclear). La mayor parte de los núcleos redondeados hipercromáticos que también se ven en el revestimiento epitelial de las vellosidades pertenecen a linfocitos.
La **lámina propia** *(LP)* forma el centro de la vellosidad y contiene una gran cantidad de células redondeadas cuya identidad no puede determinarse con este aumento. Obsérvese, sin embargo, que estas células en su mayoría son linfocitos (y otras células del sistema inmunitario), por ello la lámina propia es el sitio que aloja el tejido linfático difuso. De modo similar, la lámina propia que rodea las glándulas intestinales *(IGl)* contiene principalmente linfocitos y células relacionadas. En la lámina propia también hay componentes del tejido conjuntivo laxo y células musculares lisas aisladas.
Las **glándulas intestinales** *(IGl)* son relativamente rectas y tienen la tendencia a estar dilatadas en su base. Las bases de las criptas de Lieberkühn contienen las células madre de las cuales derivan todas las demás células del epitelio intestinal. También contienen las células de Paneth, que poseen gránulos eosinófilos en su citoplasma apical. En los gránulos hay lisozima, una enzima bacteriolítica que, según se cree, desempeña algún papel en la regulación de la flora microbiana intestinal. El tipo celular principal en la cripta intestinal es una célula cilíndrica relativamente indiferenciada. Estas células son más cortas que los enterocitos de la superficie de la vellosidad; suelen sufrir dos mitosis antes de diferenciarse en células absortivas o células caliciformes. En las criptas intestinales también hay células enteroendocrinas y algunas células caliciformes maduras.

REFERENCIAS

BGl, glándulas de Brunner
C, capa circular (interna) de la muscular externa
D, conducto de glándula de Brunner
GC, células caliciformes
IGl, glándulas (criptas) intestinales
L, capa longitudinal (externa) de la muscular externa
LP, lámina propia
ME, muscular externa
MM, muscular de la mucosa
Muc, mucosa
S, serosa
SubM, submucosa
V, vellosidades
flecha, conducto de glándula de Brunner
asterisco, vellosidad foliácea
línea de puntos (microfotografía superior), límite entre la base de las vellosidades y las glándulas intestinales


MM
Muc
Luz
V
SubM
*
ME
L
C
BGI
D
MM
S


MM
GC
LP
IGI
BGI
LP
LP
MM

• LÁMINA 60 Yeyuno

El yeyuno es el principal sitio de absorción de sustancias nutritivas en el intestino delgado. Las vellosidades son más digitiformes que foliáceas y están revestidas sobre todo por células epiteliales cilíndricas absortivas (enterocitos), aunque también hay **células caliciformes** y **células enteroendocrinas**. Las células madre de las que derivan todas estas células y las **células de Paneth** que secretan la enzima antibacteriana lisozima están en la base de las glándulas intestinales. Las células que sufren las mitosis tapizan la mitad basal de la glándula.

Yeyuno, simio, H-E, 22 ×.

Este corte longitudinal del yeyuno muestra los pliegues circulares permanentes del intestino delgado, o sea las **válvulas conniventes** *(PC)*. Estos pliegues o crestas se disponen principalmente con su eje mayor más o menos perpendicular al eje longitudinal del intestino y, en consecuencia, aquí aparecen seccionados en sentido transversal. Las válvulas conniventes están formadas por **mucosa** *(Muc)* y **submucosa** *(SubM)*. La banda ancha de tejido que está por fuera de la submucosa es la **muscular externa** *(ME)* y no queda incluida en los pliegues circulares (la serosa no puede distinguirse con este aumento). Las **vellosidades** *(V)* de esta muestra en su mayor parte se han seccionado longitudinalmente, por lo que se ven en toda su longitud y además se comprueba que algunas son un poco más cortas que otras. Se considera que el acortamiento es causado por la contracción de las células musculares lisas en la vellosidad. Aquí también se ven los vasos quilíferos centrales *(L)*, que en la mayoría de las vellosidades están dilatados. Los vasos quilíferos son capilares linfáticos que se originan en las vellosidades y conducen ciertos lípidos y proteínas de la dieta desde el sitio de absorción hasta los vasos linfáticos más grandes que hay en la submucosa.

Pliegue circular, yeyuno, simio, H-E, 60 ×.

Aquí se muestra con más aumento una parte del pliegue circular (válvula connivente) señalado por el *corchete* en la microfotografía de arriba. Obsérvese la muscular de la mucosa *(MM)*, las **glándulas intestinales** *(Gl)* y las **vellosidades** *(V)*. El límite entre las glándulas y las vellosidades está señalado por la *línea de puntos*. Algunas de las glándulas se han cortado en sentido longitudinal y otras en sentido transversal, pero la mayor parte de las vellosidades se han seccionado longitudinalmente. Para adquirir el concepto de la estructura de la mucosa del intestino delgado es importante darse cuenta de que las glándulas son depresiones epiteliales que se proyectan hacia el interior de la pared intestinal, mientras que las vellosidades son proyecciones que se extienden dentro de la luz. Las glándulas están rodeadas por células de la lámina propia; las vellosidades, en cambio, están rodeadas por la luz del intestino. La lámina propia con su vaso quilífero ocupa el centro de la vellosidad; la luz ocupa la posición central de la glándula. Obsérvese también que la luz de la glándula tiene la tendencia a estar dilatada en su base. Estudios de preparaciones de mucosa realizadas por aislamiento enzimático han demostrado que las bases de las glándulas con frecuencia están divididas en dos o tres extensiones digitiformes que entran en contacto con la muscular de la mucosa.

Vellosidades intestinales, yeyuno, simio, H-E, 500 ×.

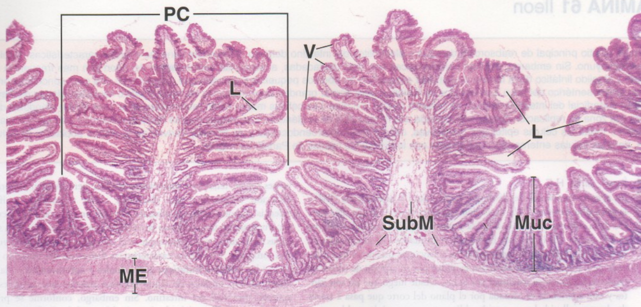
Esta microfotografía muestra con más aumento partes de dos vellosidades contiguas. El epitelio está formado principalmente por **enterocitos**, que son células absortivas cilíndricas provistas de una **chapa estriada** *(SB)* típica, la cual es la imagen microscópica óptica del conjunto de las microvellosidades en la superficie celular apical. La banda de tinción más intensa en la base de la chapa estriada corresponde a la red o velo terminal de las células, la cual es una capa de filamentos de actina que se extiende horizontalmente a través de la región celular apical y que sirve como sitio de fijación para los haces de microfilamentos de los centros de las microvellosidades. Los núcleos de los enterocitos en esencia tienen la misma forma, orientación y características tintoriales. Aunque los límites citoplasmáticos no sean obvios, los núcleos indican la forma cilíndrica y la orientación de las células. Los enterocitos están apoyados sobre una lámina basal que no se ve en los cortes de parafina teñidos con H-E. La línea eosinófila *(flecha)* en la base del estrato celular, donde se esperaría encontrar una membrana basal, en realidad corresponde a las prolongaciones citoplasmáticas laterales aplanadas de los enterocitos. Estas prolongaciones delinean parcialmente los espacios intercelulares basolaterales *(asteriscos)* que están dilatados, como puede verse aquí, durante el transporte activo de las sustancias absorbidas.

Las células epiteliales con el citoplasma apical expandido en forma de copa son las **células caliciformes** *(GC)*. En esta muestra el núcleo de casi todas las células caliciformes está justo debajo de la dilatación apical y una delgada columna de citoplasma (no siempre visible) se extiende hasta la membrana basal. Los núcleos redondeados dispersos dentro del epitelio pertenecen a linfocitos *(Ly)*.

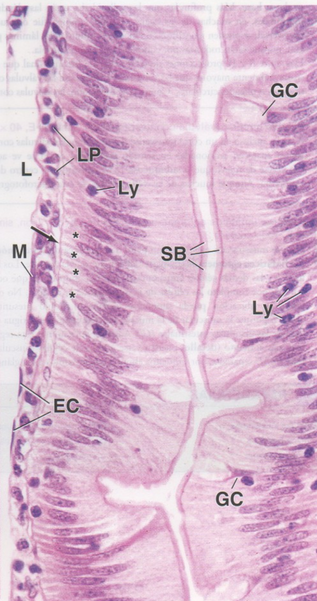
La **lámina propia** *(LP)* y el vaso quilífero central *(L)* están ubicados debajo del epitelio intestinal. Las células que forman la pared del vaso quilífero pertenecen a un epitelio simple plano (endotelio). Dos núcleos de estas células *(EC)* parecen expuestos en la luz del vaso quilífero; otro núcleo alargado que está un poco más lejos de la luz pertenece a una célula muscular lisa *(M)* que acompaña a los vasos quilíferos.

REFERENCIAS

EC, célula endotelial
GC, célula caliciforme
Gl, glándulas (criptas) intestinales
L, vaso quilífero central
LP, lámina propia
Ly, linfocitos
M, célula muscular lisa
ME, muscular externa
MM, muscular de la mucosa
Muc, mucosa
PC, pliegues circulares (válvulas conniventes)
S, serosa
SB, chapa estriada (borde estriado)
SubM, submucosa
V, vellosidades
flecha, prolongaciones basales de los enterocitos
asteriscos, espacios intercelulares basolaterales
línea de puntos, límite entre las vellosidades y las glándulas intestinales


PC
V
L
L
SubM
Muc
ME


L
MM
L
GI
V
L
S
ME


GC
LP
L
Ly
M
SB
Ly
EC
GC

• LÁMINA 61 Íleon

El íleon es el sitio principal de reabsorción de agua y electrolitos del intestino delgado. En esencia tiene las mismas características histológicas que el yeyuno. Sin embargo, algunas características son más destacadas, a saber: las **vellosidades** del íleon con más frecuencia son foliáceas y el tejido linfático de la lámina propia está organizado en nódulos pequeños y grandes que aparecen en una gran concentración en el borde antimesentérico del íleon. Los nódulos se fusionan para formar grandes acumulaciones de tejido linfático llamadas **placas de Peyer**. El epitelio superficial del intestino delgado se renueva cada 5 o 6 días. Las células madre están restringidas en la base de las glándulas de la mucosa y la zona de replicación celular está limitada a la mitad basal de la glándula. Las células migran hacia la vellosidad y se exfolian desde su extremo. Todas las células epiteliales (absortivas, caliciformes, enteroendocrinas y de Paneth) derivan de la misma población de células madre, pero las células enteroendocrinas migran con lentitud y las células de Paneth no migran.

Íleon, simio, H-E, 20 ×.

En el corte transversal del íleon que aparece aquí la **submucosa** *(SM)* y la **muscular externa** *(ME)* se señalan con fines de orientación. Por dentro de la submucosa está la mucosa y por fuera de la muscular externa está la serosa. En la mucosa hay varias vellosidades *(V)* seccionadas en sentido longitudinal que están señaladas y hay otras que no se han marcado pero pueden identificarse con facilidad por su aspecto de islotes de tejido rodeados en su totalidad por la luz. Desde luego que no son islotes y esta apariencia es causada por el plano del corte que pasa a través de algunas vellosidades en sentido oblicuo o transversal, lo cual las separa de su base. Más profundas que las vellosidades están las glándulas intestinales, en muchas de las cuales el corte también fue oblicuo o transversal; se pueden identificar con facilidad, como en las láminas previas, porque están rodeadas por completo por lámina propia.

Hay entre 8 y 10 proyecciones de tejido hacia la luz intestinal que son sustancialmente mayores que las vellosidades. Éstas son las válvulas conniventes o pliegues circulares. Como ya se mencionó, las válvulas conniventes suelen tener una orientación circular pero pueden adoptar una dirección longitudinal por distancias cortas y pueden ramificarse. Además, aunque todos los pliegues tuvieran una disposición circular, si el corte fuese un tanto oblicuo las válvulas conniventes quedarían seccionadas en ángulo, como parece que es el caso con varias de las válvulas en esta fotografía. Una de las características distintivas del intestino delgado son los **nódulos linfáticos individuales y aglomerados** en la pared intestinal. Los nódulos de tejido linfático aislados son comunes en el extremo proximal del intestino. Sin embargo, conforme se progresa hacia distal a lo largo del tubo intestinal los nódulos linfáticos aparecen en cantidades cada vez mayores. En el íleon suelen verse grandes aglomeraciones de nódulos linfáticos que reciben el nombre de **placas de Peyer**. En esta microfotografía se muestran varios nódulos linfáticos *(LN)* que forman una placa de Peyer. Los nódulos están en parte dentro de la mucosa del íleon pero también se extienden dentro de la submucosa. Aunque no es obvio en esta imagen, los nódulos de manera característica están ubicados en el borde antimesentérico del intestino.

Pliegue circular (válvula connivente), íleon, simio, H-E, 40 ×.

A veces, incluso en un corte transversal del intestino, las válvulas conniventes aparecen seccionadas en sentido transversal como se ve aquí. Obsérvese de nuevo que la **submucosa** *(SM)* constituye el centro de la estructura. Aunque muchas de las **vellosidades** de esta microfotografía exhiben los contornos esperados para una proyección digitiforme *(V)*, es obvio que otras no lo hacen. Una vellosidad en particular (señalada con tres *asteriscos*) exhibe el perfil ancho de una proyección de tipo foliáceo en corte longitudinal. Si esta misma vellosidad fuese cortada en un plano perpendicular al de aquí, entonces su aspecto sería digitiforme.

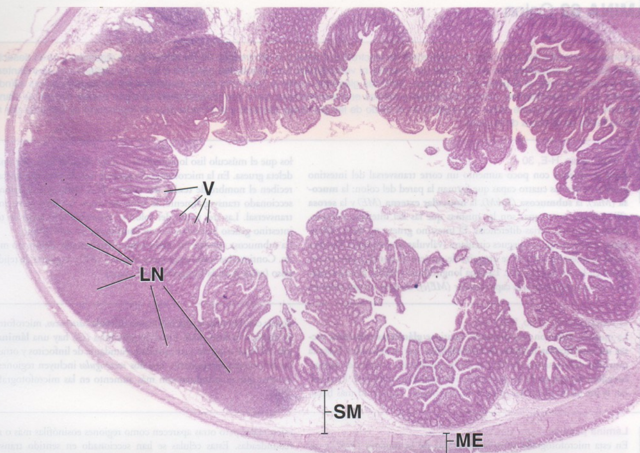
Nódulos linfáticos aglomerados (placa de Peyer), íleon, simio, H-E, 100 ×; detalle 200 ×.

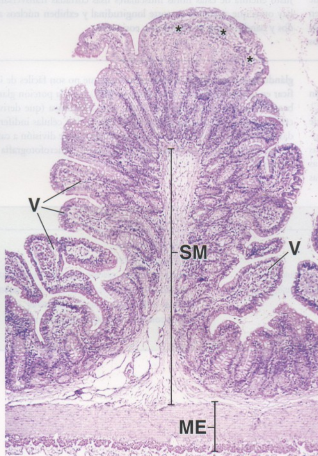
Aquí se muestra con más aumento parte de una **placa de Peyer (nódulos linfáticos aglomerados)** y parte del epitelio que la recubre. Los linfocitos y las demás células emparentadas son tan abundantes que ocultan casi por completo las células de la muscular de la mucosa. No obstante, su ubicación puede suponerse cercana al rótulo presuntivo *(MM??)* porque la muscular de la mucosa normalmente es contigua a la base de las glándulas intestinales *(Gl)*. Además, al examinar esta región con más aumento **(detalle)** pueden verse grupos de células musculares lisas *(MM)* separados por linfocitos abundantes próximos a las glándulas intestinales *(Gl)*. Está claro que los linfocitos del nódulo se ubican a ambos lados de la muscular de la mucosa y, en consecuencia, se encuentran tanto en la mucosa como en la submucosa.

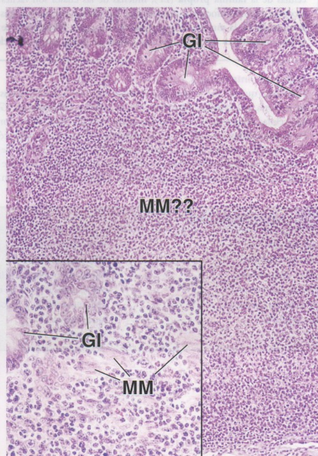
En algunos sitios el nódulo linfático está cubierto por el epitelio intestinal. Si bien la índole del epitelio no puede apreciarse por completo en la microscopia óptica, las microfotografías electrónicas (tanto de barrido como de transmisión) han permitido comprobar que entre las células epiteliales comunes hay células especiales (las llamadas células M) que toman muestras del contenido intestinal (en busca de antígenos) y presentan los antígenos a los linfocitos en el estrato epitelial.

REFERENCIAS

Gl, glándulas intestinales
LN, nódulos linfáticos
ME, muscular externa
MM, muscular de la mucosa
MM??, ubicación supuesta de la muscular de la mucosa
SM, submucosa
V, vellosidades
asteriscos, vellosidad foliácea


V
LN
SM
ME


*
*
*
V
SM
V
ME


GI
MM??
GI
MM

• LÁMINA 62 Colon

Las funciones principales del colon son la reabsorción de electrolitos y agua y la eliminación de los alimentos no digeridos y otros desechos. La mucosa tiene una superficie lisa sin válvulas conniventes ni vellosidades. Las **glándulas simples** (criptas de Lieberkühn) abundantes se extienden a través de todo el espesor de la mucosa. Tanto las glándulas como la superficie están revestidas por un epitelio simple cilíndrico que contiene células caliciformes, células absortivas y células enteroendocrinas, pero que normalmente no suele poseer células de Paneth. Aquí también las células madre están restringidas en el fondo de las glándulas (criptas) y la zona normal de replicación se extiende por más o menos un tercio de la altura de la cripta.



Colon, simio, H-E, 30 ×.
Aquí se muestra con poco aumento un corte transversal del intestino grueso. Se ven las cuatro capas que forman la pared del colon: la **mucosa** *(Muc)*, la **submucosa** *(SubM)*, la **muscular externa** *(ME)* y la **serosa** *(S)*. Aunque estas capas son las mismas que las del intestino delgado, deben destacarse varias diferencias. El intestino grueso no tiene vellosidades, como tampoco pliegues circulares (válvulas conniventes). Por otra parte, la muscular externa se organiza de manera distintiva y esto es evidente en la microfotografía. La capa longitudinal *(ME[l])* es sustancialmente más delgada que la capa circular *(ME[c])* excepto en tres sitios en los que el músculo liso longitudinal se dispone en la forma de una bandeleta gruesa. En la microfotografía aparece una de estas bandeletas, que reciben el nombre de **tenias del colon** *(TC)*. Dado que el colon se ha seccionado transversalmente, la tenia del colon también se ve en corte transversal. Las tres tenias del colon se extienden a lo largo de todo el intestino grueso hasta el recto sin continuarse en este último.
La submucosa consiste en tejido conjuntivo bastante denso, no modelado. Contiene los vasos sanguíneos mayores *(BV)* y regiones de tejido adiposo (véase A en la fotografía justo abajo).



Mucosa, colon, simio, H-E, 140 ×.
La mucosa, vista con más aumento, contiene **glándulas tubulares rectas no ramificadas (criptas de Lieberkühn)** que se extienden hasta la muscular de la mucosa *(MM)*. Las *flechas* señalan los orificios de desembocadura de algunas de las glándulas en la superficie intestinal. En general, la luz de las glándulas es estrecha excepto en su porción más basal, donde con frecuencia está levemente dilatada (*asteriscos*, microfotografía de abajo, a la izquierda). Entre las glándulas *(Gl)* hay una **lámina propia** *(LP)* que contiene una cantidad abundante de linfocitos y otras células del sistema inmunitario. Los dos *rectángulos* incluyen regiones de la mucosa que se examinan con más aumento en las microfotografías de abajo.



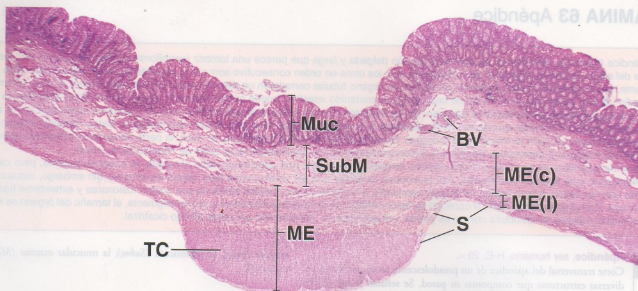
Lámina propia, colon, simio, H-E, 525 ×.
En esta microfotografía se ve la **muscular de la mucosa** *(MM)* y las células de la **lámina propia** *(LP)*, muchas de las cuales son fáciles de reconocer como linfocitos o plasmocitos. Las células musculares lisas en la muscular de la mucosa se organizan en dos capas. Obsérvese que las células musculares señaladas por las *puntas de flecha* exhiben núcleos esferoidales pero otras aparecen como regiones eosinófilas más o menos redondeadas. Estas células se han seccionado en sentido transversal. Justo encima de estas fibras musculares lisas cortadas transversalmente hay otras que aparecen en corte longitudinal y exhiben núcleos alargados y bandas largas de citoplasma eosinófilo.

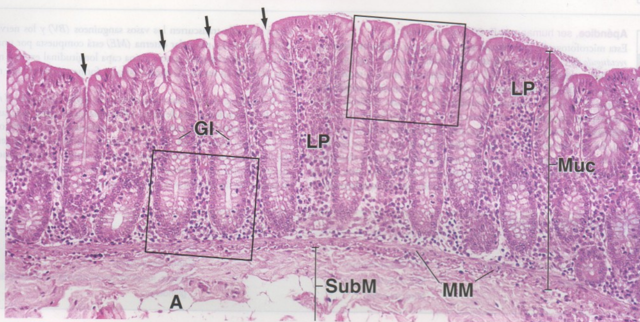


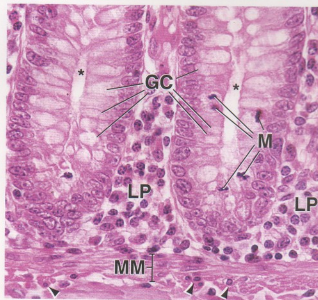
Glándulas intestinales, colon, simio, H-E, 525 ×.
Las células que tapizan la superficie luminal del colon y sus glándulas en su mayoría son **células absortivas** *(AC)* y **células caliciformes** *(GC)*. Las células absortivas tienen una fina chapa estriada bien visible donde las *flechas* señalan los orificios de las glándulas. Dispersas entre las células absortivas están las células caliciformes *(GC)*. Hacia el interior de las glándulas las células absortivas se tornan más escasas, mientras que las células caliciformes aumentan en cantidad. Otras células que hay en las glándulas son las células enteroendocrinas (que no son fáciles de identificar en los cortes de rutina teñidos con H-E) y, en la porción glandular basal, las células indiferenciadas de la zona replicativa (que derivan de células madre ubicadas en la base de la cripta). Las células indiferenciadas se identifican con facilidad si están en proceso de división a causa de las figuras mitóticas *(M)* que generan (véase la microfotografía de la izquierda).

REFERENCIAS

A, tejido adiposo
AC, células absortivas
BV, vasos sanguíneos
GC, células caliciformes
Gl, glándulas intestinales
LP, lámina propia
M, figuras mitóticas
ME, muscular externa
ME(c), capa circular de la muscular externa
ME(l), capa longitudinal de la muscular externa
MM, muscular de la mucosa
Muc, mucosa
S, serosa
SubM, submucosa
TC, tenia del colon
puntas de flecha, células musculares lisas con núcleos redondeados por el corte transversal
flechas, orificio de la glándula intestinal
asteriscos, luz de la glándula intestinal


Muc
BV
SubM
ME(c)
ME(l)
S
ME
TC


GI
LP
LP
Muc
SubM
MM
A


*
GC
*
M
LP
LP
MM


AC
GC
LP

• LÁMINA 63 Apéndice

El apéndice (apéndice vermiforme) es una prolongación delgada y larga que parece una lombriz (vermiforme: *L. vermis,* gusano + *L. forma*). Pende del ciego (el primer segmento del intestino grueso; los otros en orden consecutivo son: colon ascendente, colon transverso, colon descendente, colon sigmoide, recto y conducto anal) y es un órgano tubular cerrado en un extremo cuya longitud varía entre 2,5 cm y 13 cm (en promedio ~8 cm). Dado que es un fondo de saco ciego, el contenido intestinal puede quedar atrapado o secuestrado en el apéndice, lo cual con frecuencia conduce a inflamación e infección. En los lactantes y en los niños tiene una longitud relativa y absoluta mayor que en los adultos y posee nódulos linfáticos abundantes; esto despierta la sospecha de que tiene una función inmunológica. Datos recientes indican que (junto con el ciego y el íleon terminal) sería el órgano "bursaequivalente" de los mamíferos, es decir, la parte del sistema inmunitario inmaduro donde los linfocitos B potenciales alcanzan la inmunocompetencia (un equivalente de la *bolsa de Fabricio* de las aves).

La pared del apéndice es parecida a la del intestino delgado porque tiene una capa longitudinal completa de muscular externa, pero carece de vellosidades y de válvulas conniventes. Así, la mucosa es similar a la del colon porque tiene glándulas simples. Sin embargo, incluso esta similitud con frecuencia queda oculta por la gran cantidad y el tamaño de los nódulos linfáticos que suelen fusionarse y extenderse hacia la submucosa. Con el paso de los años, la cantidad de tejido linfático en el apéndice disminuye y, por consiguiente, el tamaño del órgano se reduce. En muchos adultos la estructura normal se pierde y el apéndice es reemplazado por tejido fibroso cicatrizal.

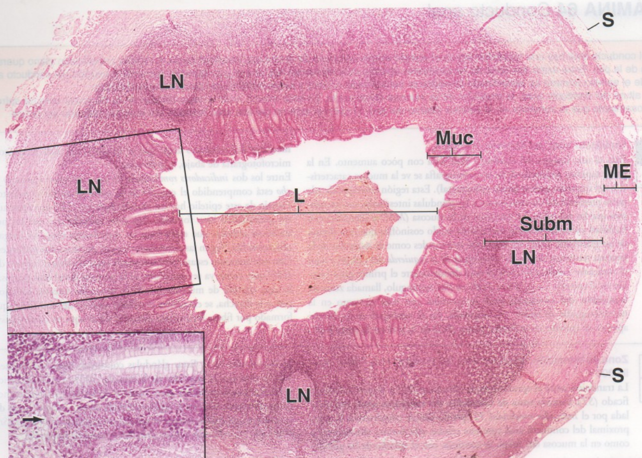
Apéndice, ser humano, H-E, 25 ×.
Corte transversal del apéndice de un preadolescente en el que se ven las diversas estructuras que componen su pared. Se señalan la luz *(L)*, la mucosa *(Muc)*, la submucosa *(Subm)*, la muscular externa *(ME)* y la serosa *(S)*.

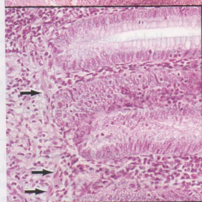
Apéndice, ser humano, H-E, 80 ×; detalle 200 ×.
Esta microfotografía muestra con más aumento la región incluida en el *rectángulo* de la izquierda en la microfotografía de arriba. Aquí se ven las **glándulas tubulares rectas** *(Gl)* que se extienden hasta la muscular de la mucosa. Debajo está la **submucosa** *(Subm)* que contiene **nódulos linfáticos** *(LN)* y una cantidad considerable de tejido linfático difuso. Obsérvense los centros germinativos *(GC)* bien definidos de los nódulos linfáticos y su zona del manto *(Cap)* más prominente hacia el lado luminal. La porción más interna de la submucosa se mezcla y se confunde con la lámina propia de la mucosa a causa de los linfocitos abundantes en estos dos sitios. La parte más externa de la submucosa (más cercana a la muscular externa) tiene una infiltración linfocítica relativamente escasa y en ella transcurren los vasos sanguíneos *(BV)* y los nervios de calibre mayor. La muscular externa *(ME)* está compuesta por una capa circular interna bastante gruesa y una capa longitudinal externa mucho más delgada. La serosa *(S)* aparece sólo en forma parcial en esta microfotografía.
En el **detalle** se muestra con más aumento la *región incluida en el rectángulo* de la microfotografía de abajo. Obsérvese que el epitelio de las glándulas en el apéndice es semejante al de las glándulas del intestino grueso. La mayor parte de las células epiteliales contienen mucinógeno; de ahí el aspecto claro del citoplasma apical. La lámina propia, como ya se mencionó, está muy infiltrada de linfocitos y la muscular de la mucosa en la base de las glándulas es difícil de reconocer (*flechas*).

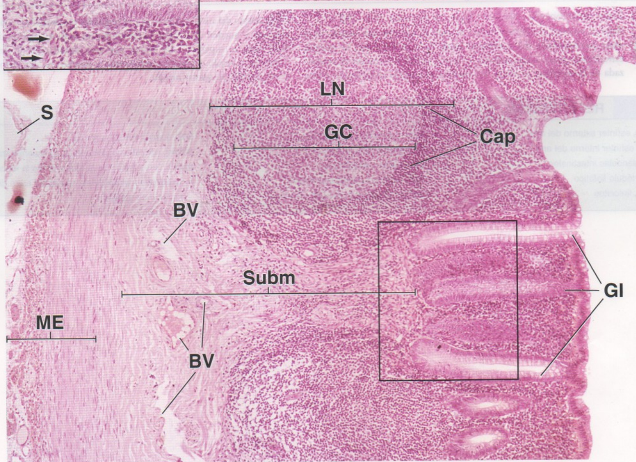
REFERENCIAS

BV, vaso sanguíneo
Cap, manto o corona del nódulo linfático
GC, centro germinativo
Gl, glándula
L, luz
LN, nódulo linfático
ME, muscular externa
Muc, mucosa
S, serosa
Subm, submucosa
flechas, muscular de la mucosa en la base de las glándulas




S
LN
LN
Muc
ME
L
Subm
LN
LN
S




S
LN
GC
Cap
BV
Subm
GI
ME
BV



• LÁMINA 64 Conducto anal

En el conducto anal hay una transición desde el epitelio simple cilíndrico de la mucosa intestinal hasta el epitelio estratificado plano queratinizado de la piel. Entre estos dos tipos de revestimiento epitelial muy diferentes hay una región estrecha (zona de transición del conducto anal) donde el epitelio primero es estratificado cilíndrico (o estratificado cúbico) y luego estratificado plano no queratinizado.
A la altura del conducto anal, la muscular de la mucosa desaparece. En este mismo nivel la capa circular de la muscular externa sufre un engrosamiento que la convierte en el esfínter interno del ano. El esfínter externo del ano está formado por músculo estriado del periné.



Conducto anal, ser humano, H-E, 40 ×.
Ésta es una imagen del conducto anal vista con poco aumento. En la parte superior izquierda de la microfotografía se ve la mucosa característica del intestino grueso (**zona colorrectal**). Esta región corresponde a la parte proximal del conducto anal y las glándulas intestinales son las mismas que las del colon. La muscular de la mucosa *(MM)* se identifica con facilidad como una banda estrecha de tejido eosinófilo que está debajo de las glándulas. Tanto las glándulas intestinales como la muscular de la mucosa terminan dentro del *rectángulo de la izquierda* del campo y aquí el *indicador romboidal* señala el sitio donde ocurre el primer gran cambio en el epitelio. La región incluida en este rectángulo, llamada **zona de transición del conducto anal**, se examina con más aumento en la microfotografía de abajo, a la izquierda. En el *rectángulo de la derecha* aparece el epitelio estratificado plano *(StS)* de la piel en la **zona pavimentosa** del conducto anal, que se muestra con más aumento en la microfotografía de abajo, a la derecha.
Entre los dos *indicadores romboidales* de los *rectángulos izquierdo y derecho* está comprendido el epitelio de la parte distal del conducto anal. Debajo de este epitelio hay un nódulo linfático *(LN)* que tiene un centro germinativo bien formado. No debe considerarse que los nódulos linfáticos aislados que están bajo las membranas mucosas tengan una ubicación fija. Según las necesidades locales pueden estar presentes o no. Con este aumento escaso también puede verse el esfínter interno del ano *(IAS)* que, como ya se mencionó, es la porción distal más engrosada de la capa circular de músculo liso de la muscular externa. Debajo de la piel, a la derecha, se encuentra el esfínter externo del ano *(EAS)* que está formado por fibras musculares estriadas vistas aquí en corte transversal.



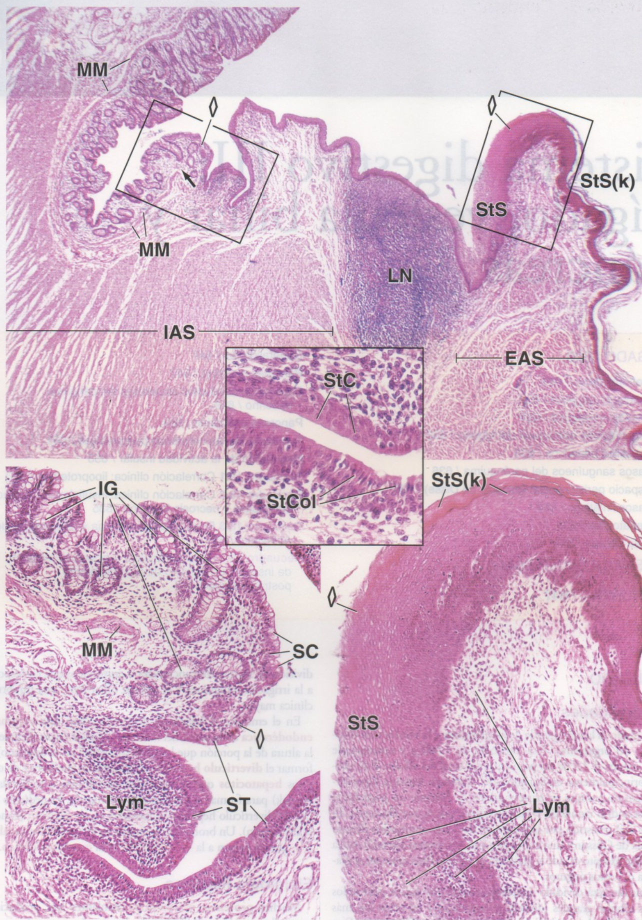
Zona de transición, conducto anal, ser humano, H-E, 160 ×; detalle 300 ×.
La transición entre el epitelio simple cilíndrico *(SC)* y el epitelio estratificado *(ST)*, llamada **zona de transición del conducto anal**, está señalada por el *indicador romboidal*. El epitelio simple cilíndrico de la parte proximal del conducto anal contiene células caliciformes abundantes y, como en la mucosa del colon, se continúa con el epitelio de las glándulas intestinales *(IG)*. Estas glándulas continúan hasta más o menos el mismo sitio que la muscular de la mucosa *(MM)*. Es característico que la lámina propia contenga gran cantidad de linfocitos *(Lym)* como se ve particularmente bien en la región señalada de este campo. En el **detalle** se muestra con más aumento el epitelio estratificado cilíndrico *(StCol)* y el epitelio estratificado cúbico *(StC)* de la zona de transición.



Zona pavimentosa, conducto anal, ser humano, H-E, 160 ×.
Aquí se muestra el último cambio de tipo de epitelio que ocurre en la **zona pavimentosa del conducto anal**. A la derecha está el epitelio estratificado plano queratinizado de la piel *(StS(k))*. La índole queratinizada de la superficie es obvia. En cambio, el epitelio estratificado plano *(StS)* debajo del nivel señalado por el *indicador romboidal* no está queratinizado y pueden verse células con núcleo en todo su espesor, desde la base hasta la superficie. De nuevo hay una abundancia de linfocitos *(Lym)* en el tejido conjuntivo subyacente y muchos se han introducido en el epitelio no queratinizado.

REFERENCIAS

EAS, esfínter externo del ano
IAS, esfínter interno del ano
IG, glándulas intestinales
LN, nódulo linfático
Lym, linfocitos
MM, muscular de la mucosa
SC, epitelio simple cilíndrico
ST, epitelio estratificado
StC, epitelio estratificado cúbico
StCol, epitelio estratificado cilíndrico
StS, epitelio estratificado plano
StS(k), epitelio estratificado plano (queratinizado)
flecha, terminación de la muscular de la mucosa
indicadores romboidales, transición entre distintos tipos de epitelio


MM
MM
StS(k)
StS
LN
IAS
EAS
StC
StCol
StS(k)
IG
MM
SC
StS
ST
Lym
Lym

capítulo 18

Sistema digestivo III: hígado, vesícula biliar y páncreas

HÍGADO

Generalidades

El **hígado** es la más grande de las glándulas y la víscera más voluminosa del organismo. Pesa alrededor de 1.500 g y corresponde más o menos al 2,5 % del peso corporal total del adulto. Está ubicado principalmente en la región del abdomen llamada hipocondrio derecho aunque en parte también se extiende un poco hacia el hipocondrio izquierdo y está protegido por la parrilla costal. El hígado está revestido por una cápsula de tejido conjuntivo fibroso (cápsula de Glisson); una cubierta serosa (peritoneo visceral) rodea la cápsula excepto donde la glándula se adhiere directamente al diafragma o a otros órganos.

El hígado está dividido anatómicamente por surcos profundos en dos lóbulos grandes (derecho e izquierdo) y en otros dos más pequeños (lóbulo cuadrado y lóbulo caudado) (Fig. 18.1). Esta división anatómica sólo tiene importancia topográfica porque relaciona los lóbulos hepáticos con otros órganos abdominales. La división en segmentos funcionales o quirúrgicos que corresponden a la irrigación sanguínea y el drenaje biliar tiene una importancia clínica mayor.

En el embrión el hígado se desarrolla como una **evaginación endodérmica** de la pared del intestino anterior (específicamente, a la altura de la porción que luego se convertirá en el duodeno) para formar el **divertículo hepático**. El divertículo prolifera y da origen a los **hepatocitos** que se organizan en láminas o trabéculas (de Remak) para formar el parénquima del hígado. El pedículo original del divertículo hepático se convierte en el **colédoco** (conducto biliar común). Un brote de este conducto forma el **divertículo cístico** que da origen a la **vesícula biliar** y al **conducto cístico**.

Fisiología hepática

Muchas **proteínas plasmáticas** circulantes son producidas y secretadas por el hígado. El hígado desempeña un papel importante en la captación, el almacenamiento y la distribución de las sustancias nutritivas y las vitaminas que circulan en la sangre. También

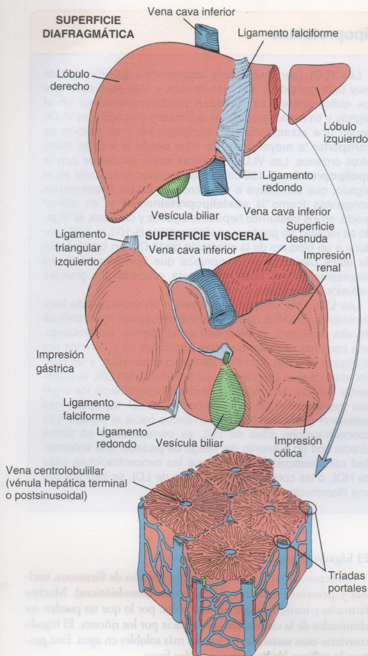


FIGURA 18.1 • **Estructura anatómica del hígado.** El diagrama ilustra macroscópicamente las superficies diafragmática y visceral del hígado y señala las estructuras más importantes en ambas superficies. El corte visto con un aumento mayor (*abajo*) muestra la organización microscópica general del hígado en lobulillos. Obsérvense las tríadas portales en la periferia y la vena centrolobulillar (vénula hepática terminal, vénula hepática postsinusoidal) en la región central de cada lobulillo.

mantiene la concentración sanguínea de la glucosa (glucemia) y regula las concentraciones circulantes de las **lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)**. Además, el hígado degrada o conjuga muchos fármacos y sustancias tóxicas pero puede ser abrumado por estas sustancias y sufrir lesiones. El hígado también es un **órgano exocrino** y produce la **bilis**, que contiene sales biliares, fosfolípidos y colesterol. Por último, el hígado tiene importantes **funciones de tipo endocrino**.

El hígado produce la mayor parte de las proteínas plasmáticas circulantes del organismo.

Las **proteínas plasmáticas** producidas por el hígado comprenden:

- **Albúminas**, que intervienen en la regulación del volumen plasmático y del equilibrio líquido de los tejidos al mantener la presión coloidosmótica del plasma.
- **Lipoproteínas**, en particular las VLDL. El hígado sintetiza la mayor parte de las VLDL, que participan en el transporte de los triacilgliceroles desde el hígado hacia otros órganos. El hígado también produce cantidades pequeñas de otras lipoproteínas plasmáticas, como las **LDL (lipoproteínas de baja densidad)** y las **HDL (lipoproteínas de alta densidad)**. Las LDL transportan ésteres del colesterol desde el hígado hacia otros órganos. Las HDL extraen colesterol de los tejidos periféricos y lo transportan hacia el hígado (véase el Recuadro 18.1).
- **Glucoproteínas**, entre las que hay proteínas que participan en el transporte del hierro como la haptoglobina, la transferrina y la **hemopexina**.
- **Protrombina** y **fibrinógeno**, componentes importantes de la cascada de la coagulación de la sangre.
- **Globulinas no inmunes α** y **β**, que también contribuyen a mantener la presión coloidosmótica del plasma y sirven como proteínas transportadoras para diversas sustancias (véase el Cap. 10, p. 270).

El hígado almacena y convierte varias vitaminas y hierro.

Varias **vitaminas** se captan desde la sangre y luego se almacenan en el hígado, donde se conservan inalteradas o sufren modificaciones bioquímicas. Estas vitaminas son:

- **Vitamina A (retinol)**, importante para la visión. La vitamina A es el precursor del retinal, que es necesario para la síntesis de rodopsina en la retina del ojo. El hígado desempeña un papel importante en la captación, el almacenamiento y el mantenimiento de concentraciones circulantes adecuadas de vitamina A. Cuando la concentración sanguínea de vitamina A disminuye, el hígado moviliza sus depósitos en las células estrelladas hepáticas (células de Ito) (véase la p. 637). Entonces la vitamina A se libera hacia la circulación en la forma de **retinol** unido a la **proteína fijadora de retinol (RBP)**. **El hígado también sintetiza la RBP y su síntesis está regulada por la concentración plasmática de vitamina A. La deficiencia de vitamina A se asocia con ceguera nocturna y múltiples trastornos de la piel.**
- **Vitamina D (colecalciferol)**, importante para el metabolismo del calcio y del fosfato. La vitamina D se adquiere con la dieta y también se produce en la piel durante la exposición a la luz ultravioleta por la conversión de 7-dehidrocolesterol. A diferencia de la vitamina A, la vitamina D no se almacena en el hígado sino que se distribuye en los músculos esqueléticos y en el tejido adiposo. El hígado desempeña un papel importante en el metabolismo de la vitamina D al convertir la vitamina D_3 en **25-hidroxicolecalciferol**, la forma predominante de la vitamina en la circulación. En los riñones ocurre la conversión adicional de la vitamina D_3 en 1,25-dihidroxicolecalciferol (calcitriol), que es 10 veces más activo que la vitamina D_3. **La vitamina D es indispensable para el desarrollo y el crecimiento del esqueleto y los dientes. La deficiencia de vitamina D se asocia con raquitismo y trastornos de la mineralización ósea.**
- **Vitamina K (menaquinona)**, importante para la síntesis hepá-

• RECUADRO 18.1 Correlación clínica: lipoproteínas

Las **lipoproteínas** son complejos de proteínas y lípidos que intervienen en el transporte del colesterol y los triacilgliceroles en la sangre. El colesterol y los triacilgliceroles no circulan libres en el plasma porque los lípidos solos serían incapaces de mantenerse en suspensión. La asociación de la proteína con el centro de lípidos torna bastante hidrófilo el complejo como para quedar suspendido en el plasma.

Las lipoproteínas cumplen varias funciones en las membranas celulares y en el transporte y el metabolismo de los lípidos. Los precursores de las lipoproteínas se producen en el hígado. El componente lipídico se sintetiza en el REL, mientras que el componente proteico se elabora en el RER de los hepatocitos. Los complejos de lipoproteína pasan al aparato de Golgi, desde donde brotan vesículas de secreción con partículas lipoproteicas electrodensas que luego se liberan desde la superficie celular que limita el espacio perisinusoidal para entrar en la circulación sanguínea. Varias hormonas, como los estrógenos y las hormonas tiroideas, regulan la secreción de las lipoproteínas.

En general se han definido cuatro clases de lipoproteínas según sus características de densidad, peso molecular, tamaño y composición química: **quilomicrones**, **VLDL**, **LDL** y **HDL**. Estas lipoproteínas tienen una composición química diferente y pueden aislarse del plasma de acuerdo con sus propiedades de flotación, desde la más grande y menos densa hasta la más pequeña y más densa.

Los **quilomicrones**, que son las más ligeras de todas las lipoproteínas, se elaboran sólo en el intestino delgado. Su función principal es transportar la gran cantidad de grasas absorbidas hacia el torrente circulatorio.

Las **VLDL** (*very low density lipoproteins* = lipoproteínas de muy baja densidad) son más densas y más pequeñas que los quilomicrones; se sintetizan predominantemente en el hígado y en menor medida en el intestino delgado. Las VLDL tienen una abundancia de triacilgliceroles y su función es transportar la mayor parte de ellos desde el hígado hacia otros órganos. Las VLDL hepáticas están asociadas con la **apolipoproteína B-100** circulante, también sintetizada en el hígado, que contribuye a su secreción. En las hepatopatías congénitas (como la **abetalipoproteinemia**) y, en menor grado, en los trastornos hepáticos agudos y crónicos, el hígado es incapaz de producir apolipoproteína B-100, lo cual conduce a un bloqueo de la secreción de VLDL. En las biopsias de estos pacientes se comprueba que la mayor parte del citoplasma de los hepatocitos está ocupada por grandes inclusiones lipídicas.

Las **LDL** (*low density lipoproteins* = lipoproteínas de baja densidad) y las **HDL** (*high density lipoproteins* = lipoproteínas de alta densidad) se producen en el plasma; sin embargo, una cantidad pequeña de estas fracciones es producida por el hígado. Las LDL son más densas que las VLDL y las HDL son más densas que las LDL. La función de las LDL es transportar ésteres del colesterol desde el hígado hacia los órganos periféricos. Las HDL participan en el transporte del colesterol desde los tejidos periféricos hacia el hígado. Las concentraciones altas de LDL se correlacionan en forma directa con un aumento del riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular, mientras que las concentraciones altas de HDL o las concentraciones bajas de LDL se asocian con una disminución de ese riesgo.

tica de protrombina y varios otros factores de la coagulación. Al igual que la vitamina D, la vitamina K proviene de dos fuentes: la dieta y la síntesis por la flora bacteriana del intestino delgado. La vitamina K se transporta con los quilomicrones hacia el hígado, donde se absorbe con rapidez, se utiliza parcialmente y luego se secreta en parte con la fracción de VLDL. **La deficiencia de vitamina K se asocia con hipoprotrombinemia y trastornos hemorrágicos.**

Además, el hígado participa en el **almacenamiento**, el **metabolismo** y la **homeostasis del hierro**. Sintetiza casi todas las proteínas que intervienen en el transporte y el metabolismo del hierro, como la transferrina, la haptoglobina y la hemopexina. La **transferrina** es una proteína plasmática transportadora de hierro. La **haptoglobina** se une a la hemoglobina libre en el plasma desde donde el complejo entero es captado por el hígado para conservar el hierro. La **hemopexina** participa en el transporte del grupo hemo libre en la sangre. El hierro se almacena en el citoplasma de los hepatocitos en la forma de **ferritina** o puede convertirse en **gránulos de hemosiderina**. **Estudios recientes indican que los hepatocitos son el sitio principal de almacenamiento prolongado de hierro. La sobrecarga de hierro (como ocurre en las transfusiones sanguíneas múltiples) puede conducir a la hemocromatosis, una forma de lesión hepática que se caracteriza por la presencia de cantidades excesivas de hemosiderina en los hepatocitos.**

El hígado degrada fármacos y toxinas.

Los hepatocitos participan en la **degradación de fármacos, toxinas y proteínas extrañas al organismo (xenobióticos)**. Muchos fármacos y toxinas no son hidrosolubles, por lo que no pueden ser eliminados de la circulación con eficacia por los riñones. El hígado convierte estas sustancias en formas más solubles en agua. Este proceso lo realizan los hepatocitos en dos fases:

- La **fase I (oxidación)** comprende la hidroxilación (adición de un grupo —OH) y la carboxilación (adición de un grupo —COOH) en un compuesto extraño. Esta fase ocurre en el retículo endoplasmático liso (REL) y las mitocondrias de los hepatocitos. El mecanismo incluye una serie de reacciones bioquímicas con proteínas que colectivamente reciben el nombre de citocromo P450.
- La **fase II (conjugación)** comprende la asociación (conjugación) de la sustancia extraña con ácido glucurónico, glicina o taurina. Este proceso torna el producto de la fase I todavía más hidrosoluble de modo que pueda ser eliminado con facilidad por los riñones.

El hígado participa en muchas otras vías metabólicas importantes.

El hígado es importante en el **metabolismo de los hidratos de carbono** porque mantiene una oferta adecuada de sustancias nutritivas para los procesos celulares. En el metabolismo de la **glucosa** el

hígado fosforila la glucosa absorbida desde el tubo digestivo a **glucosa-6-fosfato**. Según las necesidades energéticas la glucosa-6-fosfato se almacena en el hígado en la forma de **glucógeno** o se utiliza en las vías glucolíticas. Durante el ayuno, el glucógeno se degrada por **glucogenólisis** y la glucosa se libera en la sangre. Además, el hígado interviene en el metabolismo de los lípidos. Los ácidos grasos provenientes del plasma son consumidos por los hepatocitos en la **β-oxidación (de Knoop)** para obtener energía. El hígado también produce **cuerpos cetónicos** que sirven como combustible en otros órganos (el hígado no puede usarlos como fuente de energía). Otra función importante del hígado es su participación en el metabolismo del **colesterol** (síntesis y captación desde la sangre). El colesterol se utiliza en la formación de sales biliares, en la síntesis de VLDL y en la biosíntesis de orgánulos. El hígado sintetiza la mayor parte de la **urea** que se produce en el organismo a partir de iones amonio derivados de la degradación de las proteínas y los ácidos nucleicos. Por último, el hígado participa en la síntesis y la conversión de **aminoácidos no esenciales**.

La producción de bilis es una función exocrina del hígado.

El hígado se encarga de realizar múltiples **conversiones metabólicas** en las que participan sustratos transportados por la sangre desde el tubo digestivo, el páncreas y el bazo. Algunos de estos productos intervienen en la formación de la **bilis**, una secreción exocrina del hígado. La bilis contiene productos conjugados de desecho y degradados que se devuelven al intestino para su eliminación, así como sustancias que se unen a metabolitos en el intestino para contribuir a su absorción (Cuadro 18.1). La bilis sale del parénquima hepático a través de los conductos biliares que se reúnen para formar los conductos hepáticos derecho e izquierdo, los cuales a su vez se unen en un **conducto hepático común**. Luego el conducto cístico lleva la bilis hacia la **vesícula biliar** donde se concentra. La bilis retorna por el conducto cístico hacia el colédoco que la lleva hasta el duodeno junto con la que proviene directamente del hígado (véase la Fig. 18.15).

Las funciones de tipo endocrino del hígado se relacionan con su capacidad de modificar la estructura y la función de muchas hormonas.

El **hígado modifica la acción de hormonas** liberadas por otros órganos. Las funciones de tipo endocrino del hígado comprenden las modificaciones de los compuestos siguientes:

- **Vitamina D**, que es convertida por el hígado en 25-hidroxicolecalciferol, la forma predominante de la vitamina D en la circulación (p. 629).
- **Tiroxina**, una hormona secretada por la glándula tiroides como tetrayodotironina (T_4), que en el hígado se convierte en la forma biológica activa **triyodotironina (T_3)** por desyodación.
- **Hormona del crecimiento (GH)**, una hormona secretada por la hipófisis ante el estímulo de la GHRH (hormona liberadora de GH) producida por el hipotálamo. La acción de la GH es mediada por un polipéptido de síntesis hepática llamado **factor de crecimiento símil insulina I (IGF-I)** e inhibida por la **somatostatina**, una hormona secretada por células enteroendocrinas del tubo digestivo.
- **Insulina** y **glucagón**, ambas hormonas pancreáticas. Estas hormonas se degradan en muchos órganos pero el hígado y los riñones son los sitios más importantes donde ocurre su degradación.

Irrigación hepática

Para entender las múltiples funciones del hígado que se acaban de mencionar, primero hay que conocer su **irrigación singular** y cómo la sangre se distribuye a los hepatocitos. En el hígado hay una irrigación doble que tiene un componente venoso dado por la **vena porta** y un componente arterial dado por la **arteria hepática**. Ambos vasos se introducen en el hígado a través del hilio o **porta hepatis**, el mismo sitio por el que salen las vías biliares y los vasos linfáticos. Por consiguiente, la bilis fluye en dirección opuesta a la de la sangre.

El hígado recibe sangre que primero irrigó los intestinos, el páncreas y el bazo.

El hígado es singular entre los órganos porque recibe su irrigación principal (alrededor del 75%) de la vena porta que conduce sangre venosa con poca concentración de oxígeno. La sangre que llega al

CUADRO 18.1 Composición de la bilis

Componente	Función
Agua	Solvente en el que se disuelven otros componentes
Fosfolípidos (p. ej., lecitina) y colesterol	Sustratos metabólicos para otras células del organismo; precursores de componentes de membrana y de esteroides; en su mayoría se reabsorben en el intestino y se reciclan
Ácidos biliares (que forman las sales biliares): primarios (secretados por el hígado): ácido cólico, ácido quenodesoxicólico; secundarios (convertidos por la flora bacteriana intestinal): ácido desoxicólico, ácido litocólico	Agentes emulsionantes que contribuyen a la digestión y la absorción de las grasas en el intestino y ayudan a mantener en solución los fosfolípidos y el colesterol de la bilis; en su mayoría se reciclan y participan en la llamada circulación enterohepática
Pigmentos biliares, sobre todo los glucurónidos de la bilirrubina producida en el bazo, la médula ósea y el hígado por la degradación de la hemoglobina	Desintoxican la bilirrubina (producto final de la degradación de la hemoglobina) y la transportan hasta el intestino para su eliminación
Electrolitos: Na^+, K^+, Ca^{2+}, Mg^{2+}, Cl^- y HCO_3^-	Establecen y mantienen la bilis como un líquido isotónico; también se reabsorben casi totalmente en el intestino

hígado con la **vena porta** proviene del tubo digestivo y de órganos abdominales importantes como el páncreas y el bazo.

La sangre de la porta que entra en el hígado contiene:

- Sustancias nutritivas y materiales tóxicos absorbidos en el intestino.
- Eritrocitos y productos de degradación de los eritrocitos provenientes del bazo.
- Secreciones endocrinas del páncreas y de las células enteroendocrinas del tubo digestivo.

Así, el hígado está interpuesto directamente en el trayecto de los vasos sanguíneos que transportan las sustancias absorbidas en el tubo digestivo. Si bien el hígado es el primer órgano en recibir sustratos metabólicos y sustancias nutritivas, también es el primero que está expuesto a los compuestos tóxicos que se han absorbido.

La **arteria hepática**, que es una rama del tronco celíaco, lleva sangre oxigenada al hígado y provee el 25% restante de su irrigación. Dado que la sangre de las dos fuentes se mezcla justo antes de irrigar los hepatocitos del parénquima hepático, éstos nunca quedan expuestos a una sangre oxigenada por completo.

Dentro del hígado, las ramas de distribución de la vena porta y de la arteria hepática (que entregan sangre a los capilares sinusoidales o sinusoides que irrigan los hepatocitos) y las ramas de drenaje de la vía biliar (que desembocan en el conducto hepático común) transcurren juntas en lo que se ha dado en llamar **tríada portal**. Aunque es una denominación conveniente, en realidad no es estrictamente correcta porque siempre hay vasos linfáticos eferentes y filetes nerviosos que transcurren con la vena, la arteria y el conducto biliar (Fig. 18.2).

Los **sinusoides** están en contacto estrecho con los hepatocitos y sirven para el intercambio de sustancias entre la sangre y las células hepáticas. Estos sinusoides desembocan en una **vena central** o **centrolobulillar** (vénula hepática terminal, vénula hepática postsinusoidal) que a su vez drena en las **venas sublobulillares**. La sangre abandona el hígado a través de las **venas hepáticas**, que desembocan en la vena cava inferior.

Organización estructural del hígado

Como ya se mencionó, entre los componentes estructurales del hígado se encuentran los siguientes:

- **Parénquima**, que consiste en trabéculas de hepatocitos bien organizadas que en el adulto normalmente tienen una sola célula de espesor y están separadas por capilares sinusoidales. En los niños de hasta 6 años, los hepatocitos se distribuyen en trabéculas de dos células de espesor.
- **Estroma de tejido conjuntivo** que se continúa con la cápsula fibrosa de Glisson. En la estroma conjuntiva hay vasos sanguíneos, nervios, vasos linfáticos y conductos biliares.
- **Capilares sinusoidales (sinusoides)**, que son los vasos que hay entre las trabéculas hepatocíticas.
- **Espacios perisinusoidales (espacios de Disse)**, que están entre el endotelio sinusoidal y los hepatocitos.

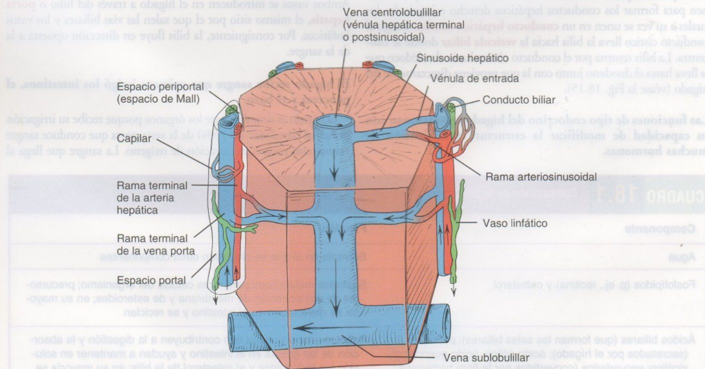


FIGURA 18.2 • Irrigación sanguínea del hígado: la tríada portal. La tríada portal está compuesta por ramas de la arteria hepática y de la vena porta y por conductos biliares. La sangre de las ramas terminales de la arteria hepática y la vena porta entra en los sinusoides hepáticos. La mezcla de sangre venosa y arterial es conducida por los sinusoides hasta la vena centrolobulillar. Desde aquí la sangre drena hacia las venas sublobulillares que son tributarias de las venas hepáticas. Nótese la red de capilares y vasos pequeños en el tejido conjuntivo perivascular que rodea cada tríada dentro del espacio portal. Obsérvese también el espacio periportal de Mall que está situado entre el espacio portal y los hepatocitos más periféricos. Este espacio también contiene una pequeña cantidad de tejido conjuntivo en la que se inicia el drenaje linfático. Desde aquí los capilares linfáticos ciegos siguen su curso y forman vasos linfáticos de mayor calibre que acompañan a las ramas de la arteria hepática.

Con esta información como base, ahora podemos considerar varias formas de describir la organización de estos elementos estructurales para comprender las funciones principales del hígado.

Lobulillos hepáticos

Hay tres maneras de describir la estructura del hígado en términos de una unidad funcional: el lobulillo clásico, el lobulillo portal y el ácino hepático. El lobulillo clásico es el modo tradicional de considerar la organización del parénquima hepático y puede verse con relativa facilidad. Tiene su fundamento en la distribución de las ramas de la vena porta y de la arteria hepática dentro del órgano y en el trayecto que sigue la sangre proveniente de estos vasos al irrigar finalmente los hepatocitos.

El lobulillo hepático clásico se ve en los cortes como una masa de tejido más o menos hexagonal.

El **lobulillo clásico** (Fig. 18.3 y Lámina 65, p. 656) consiste en pilas de trabéculas hepatocíticas anastomosadas, de una célula de espesor, separadas por el sistema interconectado de sinusoides que irriga las células con una mezcla de sangre venosa (portal) y arterial. Cada lobulillo mide alrededor de 2,0 × 0,7 mm. En el centro hay una vénula relativamente grande, la llamada **vena central** o **vena centrolobulillar** (vénula hepática terminal, vénula hepática postsinusoidal), en la cual desembocan los sinusoides. Las trabéculas de hepatocitos, al igual que los sinusoides, adoptan una disposición radial desde la vena centrolobulillar hacia la periferia del lobulillo. En los ángulos del hexágono están los espacios portales o espacios de Kiernan, que consisten en tejido conjuntivo laxo de la estroma caracterizado por la presencia de las tríadas portales. Este tejido conjuntivo en última instancia es continuo con la cápsula fibrosa que rodea el hígado. El espacio portal está limitado por los hepatocitos más periféricos del lobulillo. En los bordes del espacio portal, entre la estroma de tejido conjuntivo y los hepatocitos, hay un intersticio pequeño denominado **espacio periportal (espacio de Mall)**. Se cree que este espacio es uno de los sitios donde se origina linfa en el hígado.

En algunas especies, por ejemplo en el cerdo (Fig. 18.4a), el lobulillo clásico se identifica con facilidad porque los espacios portales están conectados entre sí por capas bastante gruesas de tejido conjuntivo. En cambio, en los seres humanos lo normal es que haya muy poco tejido conjuntivo interlobulillar y es necesario que, cuando se examinan cortes histológicos de hígado, se tracen líneas imaginarias entre los espacios portales que rodean una vena centrolobulillar para darse una idea del tamaño del lobulillo clásico (Fig. 18.4b).

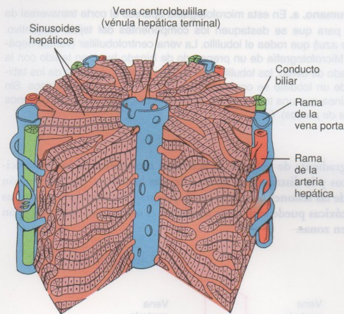


FIGURA 18.3 • **Diagrama de un lobulillo hepático clásico.** Un lobulillo clásico del hígado puede representarse esquemáticamente como un prisma hexagonal con tríadas portales (rama de la arteria hepática, rama de la vena porta y conducto biliar) en cada uno de sus ángulos. Los vasos sanguíneos de las tríadas portales envían ramas de distribución a lo largo de las caras del lobulillo y estas ramas desembocan en los sinusoides hepáticos. Por el eje longitudinal del lobulillo transcurre la vena centrolobulillar (vénula hepática terminal, vénula hepática postsinusoidal) que recibe la sangre de los sinusoides hepáticos. Obsérvese que se ha retirado una cuña de tejido lobulillar para tener una vista mejor de la vénula hepática postsinusoidal. Las láminas o trabéculas hepatocíticas anastomosadas adoptan una disposición radial desde las venas centrolobulillares hacia la periferia del lobulillo.

El lobulillo portal pone de relieve las funciones exocrinas del hígado.

La principal función exocrina del hígado es la secreción de bilis. En consecuencia, el eje morfológico del **lobulillo portal** es el conducto biliar interlobulillar de la tríada portal del lobulillo clásico. Sus borde externos son líneas imaginarias trazadas entre las tres venas centrolobulillares más cercanas a esa tríada portal (Fig. 18.5). Estas líneas definen un bloque de tejido más o menos triangular que incluye aquellas porciones de los tres lobulillos clásicos que secretan la bilis que drena en su conducto biliar axial. Este concepto permite una descripción de la estructura parenquimatosa hepática comparable a la de otras glándulas exocrinas.

El ácino hepático es la unidad estructural que provee la mejor concordancia entre perfusión sanguínea, actividad metabólica y patología hepática.

El **ácino hepático** tiene forma romboidal y es la unidad funcional más pequeña del parénquima hepático. El **eje menor del ácino** está definido por las ramas terminales de la tríada portal que siguen el límite entre dos lobulillos clásicos. El **eje mayor del ácino** es una línea perpendicular trazada entre las dos venas centrolobulillares más cercanas al eje menor. Por consiguiente, en una vista bidimensional (Fig. 18.6), el ácino hepático ocupa partes de dos lobulillos clásicos contiguos. Este concepto permite una descripción de la función secretora exocrina del hígado comparable a la del lobulillo portal.

Los hepatocitos en cada ácino hepático se describen dispuestos en tres zonas elípticas concéntricas que rodean el eje menor (véase la Fig. 18.6).

- La **zona 1** es la más cercana al eje menor y a la irrigación proveniente de las ramas penetrantes de la vena porta y de la arteria hepática. Esta zona corresponde a la periferia de los lobulillos clásicos.
- La **zona 3** es la más lejana al eje menor y la más cercana a la vena centrolobulillar (vénula hepática terminal o postsinusoidal). Esta zona corresponde al centro del lobulillo clásico cuyos hepatocitos rodean la vena centrolobulillar.
- La **zona 2** está entre las zonas 1 y 3 pero no tiene límites nítidos.





FIGURA 18.4 • Microfotografías de hígado de cerdo y de hígado humano. a. En esta microfotografía aparece el corte transversal de un lobulillo hepático porcino teñido con la técnica de Mallory-Azan para que se destaquen los componentes del tejido conjuntivo. Obsérvese el tejido conjuntivo interlobulillar bastante grueso (*teñido de azul*) que rodea el lobulillo. La vena centrolobulillar (vénula hepática terminal o postsinusoidal) se ve en el centro del lobulillo. 65 ×. **b.** Microfotografía de un preparado de hígado humano teñido con la técnica de H-E. Obsérvese que, a diferencia de lo que ocurre en el hígado de cerdo, los lobulillos del hígado humano carecen de los tabiques de tejido conjuntivo interlobulillar. Las trabéculas hepatocíticas de un lobulillo se confunden con las de los lobulillos vecinos. Sin embargo, los límites del lobulillo pueden determinarse si se traza una línea que una todos los espacios portales que están más o menos equidistantes de una vena centrolobulillar para así circunscribirlo (*línea de puntos*). 65 ×.

La división en zonas es importante en la descripción y la interpretación de los patrones de degeneración, regeneración y efectos tóxicos específicos del parénquima hepático en relación con el grado o la calidad de la perfusión vascular de los hepatocitos. **Como resultado del flujo sanguíneo sinusoidal, en las tres zonas varían el gradiente de oxígeno, la actividad metabólica de los hepatocitos y la distribución de las enzimas hepáticas. La distribución de las lesiones hepáticas por isquemia y exposición a sustancias tóxicas puede explicarse mediante el uso de esta interpretación en zonas.**

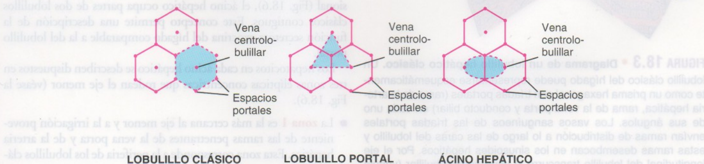


FIGURA 18.5 • Comparación entre lobulillo clásico, lobulillo portal y ácino hepático. El *sombreado azul* indica el territorio de cada una de las tres unidades relacionadas con la estructura y la función del hígado. El lobulillo clásico tiene una vena centrolobulillar (vénula hepática terminal o postsinusoidal) en su centro y espacios portales con las tríadas portales en sus ángulos de la periferia. El lobulillo portal tiene un espacio portal en su centro y venas centrolobulillares en sus extremos. El ácino hepático tiene vasos de distribución en su ecuador y una vena centrolobulillar en cada uno de sus polos.

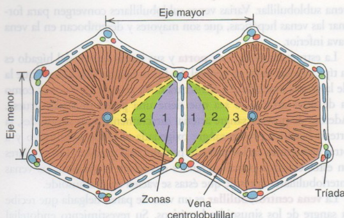


FIGURA 18.6 • **El ácino hepático.** El ácino hepático es una interpretación funcional de la estructura del hígado. Consiste en sectores contiguos de campos hexagonales vecinos de lobulillos clásicos separados parcialmente por vasos sanguíneos de distribución. Las zonas rotuladas con los números 1, 2 y 3 están irrigadas con sangre que tiene una cantidad mayor de sustancias nutritivas y está más oxigenada en la zona 1 y tiene menos nutrientes y oxígeno en la zona 3. Las venas centrolobulillares (vénulas hepáticas terminales, vénulas hepáticas postsinusoidales) en esta interpretación se hallan en los extremos del ácino y no en su centro como en el lobulillo clásico. Los vasos de los espacios portales, o sea las ramas terminales de la arteria hepática y de la vena porta, que junto con los conductos biliares más pequeños forman las tríadas portales, se ilustran en los ángulos de los hexágonos que representan los lobulillos clásicos en el corte transversal.

• RECUADRO 18.2 Correlación clínica: insuficiencia cardíaca congestiva y necrosis hepática

La **lesión hepática** puede ser desencadenada por cambios hemodinámicos en el sistema circulatorio. En la insuficiencia cardíaca congestiva el corazón ha perdido la capacidad de impulsar sangre oxigenada suficiente para cumplir con los requisitos metabólicos de muchos tejidos y órganos, incluso el hígado, que la hipoperfusión y la hipoxia (concentración baja de oxígeno) afectan con facilidad. La zona 3 del ácino hepático es la primera en ser afectada por esta situación. Los hepatocitos de esta zona son los últimos en recibir la sangre que pasa por los sinusoides; en consecuencia, estas células reciben una sangre cuyo oxígeno ya está agotado. El examen de una biopsia hepática de un paciente con insuficiencia cardíaca congestiva permite comprobar un patrón de necrosis hepatocítica bien definido. Los hepatocitos de la zona 3, que está ubicada alrededor de la vena centrolobulillar, sufren necrosis isquémica. De manera característica, no se notan alteraciones obvias en las zonas 1 y 2, que están en la periferia del lobulillo clásico. La necrosis de este tipo se conoce como **necrosis centrolobulillar**. En la mitad inferior de la Figura F18.2.1 aparece una parte de la región centrolobulillar de un lobulillo clásico. Las múltiples imágenes vacuolares redondeadas son el producto de la acumulación de lípidos y las alteraciones atróficas son causadas por la muerte de los hepatocitos que se autodigieren. La necrosis centrolobulillar de origen hipóxico recibe el nombre de **cirrosis cardíaca**; sin embargo, a diferencia de la cirrosis verdadera, la regeneración nodular de los hepatocitos es mínima.

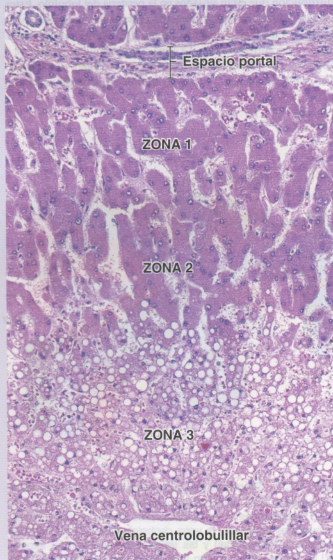


FIGURA F18.2.1 • **Microfotografía de un hígado humano con necrosis centrolobulillar.** Esta microfotografía es de una muestra de biopsia hepática teñida con H-E de un paciente con insuficiencia cardíaca congestiva. Las alteraciones patológicas (que consisten en la llamada necrosis isquémica) son más graves en los hepatocitos de la zona 3. Esta zona rodea la vena centrolobulillar (vénula hepática terminal o postsinusoidal). Este tipo de necrosis recibe el nombre de necrosis centrolobulillar. Obsérvese la presencia de imágenes redondeadas múltiples que indican una acumulación extensa de lípidos. En la periferia del lobulillo (o sea en la zona 1 y en gran parte de la zona 2) no se notan cambios. 320 ×.

Las células de la zona 1 son las primeras en recibir oxígeno, nutrientes y toxinas desde la sangre sinusoidal y son las primeras en exhibir alteraciones morfológicas después de la obstrucción de la vía biliar (estasis biliar). Estas células también son las últimas en morir si hay trastornos de la circulación y son las primeras en regenerarse. En cambio, las células de la zona 3 son las primeras en sufrir necrosis isquémica (necrosis centrolobulillar) en las situaciones en las que disminuye la perfusión y las primeras en acumular lípidos. Son las últimas en responder a sustancias tóxicas y a la estasis biliar. Entre las zonas 1 y 3 también se comprueban variaciones normales de la actividad enzimática, la cantidad y las dimensiones de los orgánulos citoplasmáticos y el tamaño de los depósitos celulares de glucógeno. Las células de la zona 2 tienen características morfológicas y funcionales, así como respuestas, que son intermedias entre las de las células de las zonas 1 y 3.

Vasos sanguíneos del parénquima

Los vasos sanguíneos que están en los **espacios portales** se denominan **vasos interlobulillares**. Sólo los vasos interlobulillares que forman las tríadas portales más pequeñas envían sangre hacia los sinusoides. Los vasos interlobulillares mayores se ramifican en vasos de distribución que están situados en la periferia del lobulillo. Estos vasos de distribución emiten vasos de entrada hacia los sinusoides (Fig. 18.7). En los **sinusoides** la sangre fluye en forma centrípeta hacia la vena centrolobulillar. La vena centrolobulillar transcurre a lo largo del eje central del lobulillo hepático clásico, aumenta su calibre conforme avanza a través del lobulillo y desemboca en una

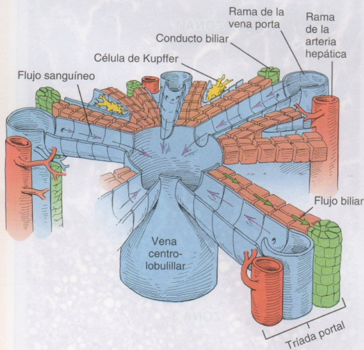


FIGURA 18.7 • Diagrama del flujo sanguíneo y del flujo biliar en el hígado. Este diagrama esquemático de una parte de un lobulillo clásico muestra los componentes de las tríadas portales, los sinusoides hepáticos, la vena centrolobulillar (vénula hepática terminal o postsinusoidal) y las trabéculas hepatocíticas asociadas. Las *flechas rojas* indican la dirección del flujo sanguíneo en los sinusoides. Obsérvese que la dirección del flujo biliar (*flechas verdes*) es opuesta a la de la circulación de la sangre.

vena sublobulillar. Varias venas sublobulillares convergen para formar las venas hepáticas, que son mayores y desembocan en la vena cava inferior.

La estructura de la **vena porta** y sus ramas dentro del hígado es la típica de las venas en general. Su luz es mucho más grande que la de la arteria asociada. La estructura de la **arteria hepática** es como la de otras arterias, o sea que tiene una pared muscular gruesa. Además de proveer sangre arterial directamente a los sinusoides, la arteria hepática provee sangre oxigenada al tejido conjuntivo y a otras estructuras en los espacios portales más grandes. Los capilares en estos espacios portales grandes devuelven la sangre a las venas interlobulillares antes de que éstas se vacíen en el sinusoide.

La **vena centrolobulillar** es un vaso de pared delgada que recibe la sangre de los sinusoides hepáticos. Su revestimiento endotelial está rodeado por cantidades pequeñas de fibras de tejido conjuntivo dispuestas en espiral. La vena centrolobulillar, denominada así por su posición central en el lobulillo clásico, en realidad es la vénula que sigue a los capilares sinusoidales en el circuito de la sangre a través del hígado y, por ende, sería más correcto llamarla **vénula hepática postsinusoidal** (aunque es válida la denominación **vénula hepática terminal**). La **vena sublobulillar**, que es el vaso que recibe la sangre de las vénulas hepáticas postsinusoidales o terminales, posee una capa bien definida de fibras del tejido conjuntivo, tanto colágenas como elásticas, justo por fuera del endotelio. Las venas sublobulillares, así como las **venas hepáticas** en las que desembocan, viajan solas. Dado que son vasos solitarios, en los cortes histológicos pueden distinguirse con facilidad de las ramas de la vena porta que son miembros de las tríadas. En las venas hepáticas no hay válvulas.

Los sinusoides hepáticos están revestidos por un delgado endotelio discontinuo.

El **endotelio sinusoidal discontinuo** tiene una lámina basal también discontinua que falta en muchos sitios. La discontinuidad del endotelio es obvia por dos razones:

- Hay **fenestraciones grandes**, sin diafragma, en las células endoteliales.
- Hay brechas amplias entre las células endoteliales contiguas.

Los sinusoides hepáticos difieren de otros sinusoides porque un segundo tipo celular, el llamado **macrófago sinusoidal estrellado** (más conocido como **célula de Kupffer**) (Fig. 18.8 y Lámina 66, p. 658), es un componente habitual del revestimiento vascular.

Las células de Kupffer pertenecen al sistema fagocítico mononuclear.

Al igual que otros integrantes del sistema fagocítico mononuclear, las **células de Kupffer** derivan de los monocitos. El microscopio electrónico de barrido (MEB) y el microscopio electrónico de transmisión (MET) permiten comprobar de manera irrefutable que las células de Kupffer forman parte del revestimiento del sinusoide. Antes se consideraba que estaban situados sobre la superficie luminal de las células endoteliales. Es probable que esta concepción histológica antigua tuviera su origen en el hecho de que las prolongaciones de las células de Kupffer a veces se superponen con extensiones citoplasmáticas endoteliales en el lado luminal del vaso. Las células de Kupffer no están unidas a las células endoteliales vecinas.

Las prolongaciones de las células de Kupffer con frecuencia parece que atraviesan toda la luz del sinusoide e incluso pueden

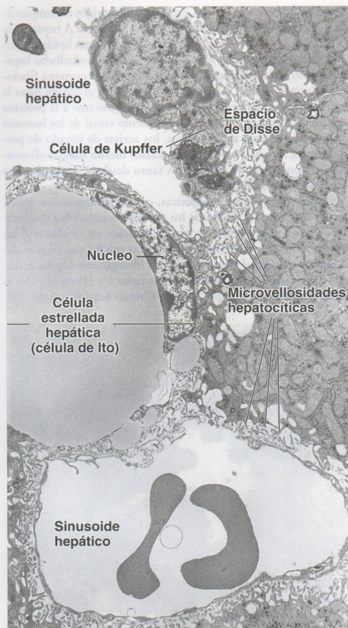


FIGURA 18.8 • Microfotografía electrónica de dos sinusoides hepáticos. En uno de los sinusoides (*arriba*) aparece un macrófago sinusoidal estrellado (célula de Kupffer). El resto de este sinusoide, lo mismo que el otro, está formado por el citoplasma delgado de las células endoteliales. Alrededor de cada sinusoide está el espacio perisinusoidal (espacio de Disse) que contiene microvellosidades abundantes de hepatocitos. En el espacio perisinusoidal también hay una célula estrellada hepática (célula de Ito) con una inclusión lipídica grande y varias más pequeñas. Su núcleo se adapta a la curva de la inclusión más grande. 6.600 ×.



FIGURA 18.9 • Microfotografía electrónica en la que se ve el espacio perisinusoidal (de Disse). El espacio perisinusoidal (*D*) está ubicado entre los hepatocitos (*H*) y el sinusoide. Una brecha (*flecha grande*) separa las células endoteliales (*En*) que forman la pared del sinusoide. Estas brechas permiten el paso fácil de sustancias pequeñas entre la luz del sinusoide y el espacio perisinusoidal. Microvellosidades abundantes se extienden desde los hepatocitos hacia el espacio perisinusoidal. Estas prolongaciones citoplasmáticas son largas y con frecuencia están ramificadas (*flecha pequeña*). Dentro del sinusoide hay un eritrocito (*RBC*). 18.000 ×.

obstruirla parcialmente. La presencia de fragmentos eritrocíticos y de hierro en la forma de ferritina en el citoplasma de las células de Kupffer indica que participarían en la degradación final de algunos eritrocitos dañados o envejecidos que llegan al hígado desde el bazo. **Un poco del hierro ferritínico puede convertirse en gránulos de hemosiderina y almacenarse en estas células. Esta función aumenta mucho luego de la esplenectomía y entonces se torna indispensable para la eliminación de los eritrocitos desgastados.**

Espacio perisinusoidal (espacio de Disse)

El espacio perisinusoidal es el sitio de intercambio de materiales entre la sangre y los hepatocitos.

El **espacio perisinusoidal (espacio de Disse)** está entre las superficies basales de los hepatocitos y las superficies basales de las células endoteliales y de las células de Kupffer que tapizan los sinusoides. Desde la superficie de los hepatocitos, en este espacio se proyectan pequeñas microvellosidades irregulares (Fig. 18.9).

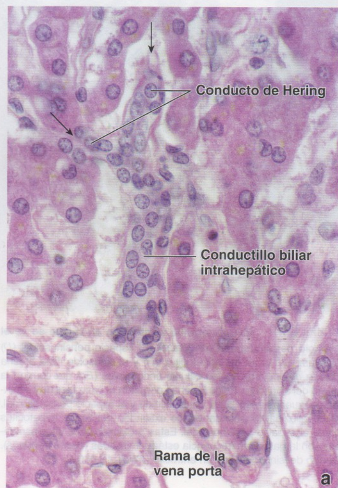
Las microvellosidades aumentan hasta seis veces la extensión de la superficie disponible para el intercambio de sustancias entre los hepatocitos y el plasma. Debido a las grandes brechas en el revestimiento endotelial y la falta de una lámina basal continua no hay una barrera importante entre el plasma sanguíneo sinusoidal y la membrana plasmática de los hepatocitos. Las proteínas y las lipoproteínas sintetizadas en el hepatocito se transfieren a la sangre a través del espacio perisinusoidal; todas las secreciones hepáticas, excepto la bilis, siguen esta vía.

En el hígado fetal el espacio entre los vasos sanguíneos y los hepatocitos contiene islotes de células hematopoyéticas. En los casos de anemia crónica, en los adultos pueden reaparecer células hematopoyéticas en el espacio perisinusoidal.

Las células estrelladas hepáticas (células de Ito) almacenan vitamina A, pero en situaciones patológicas se diferencian en miofibroblastos y sintetizan colágeno.

El otro tipo celular que hay en el espacio perisinusoidal es la **célula estrellada hepática** o **lipocito perisinusoidal** (la que comúnmente se llama **célula de Ito**). Estas células de origen mesenquimático son el sitio principal de depósito de la **vitamina A** hepática en la forma de **ésteres retinílicos** dentro de inclusiones lipídicas citoplasmáticas. La vitamina A se libera de las células estrelladas hepáticas como **retinol** (la forma alcohólica) unido a la **proteína fijadora de retinol (RBP)**. Luego se transporta desde el hígado hasta la retina donde su estereoisómero 11-cis retinal se une a la proteína opsina para formar **rodopsina**, el pigmento visual de los bastones retinianos. Durante muchos años, los aceites de hígado de pescado (p. ej., aceite de hígado de bacalao) fueron fuentes alimenticias importantes de vitamina A tanto desde el punto de vista médico como económico.

En algunas patologías hepáticas, como la inflamación crónica o la **cirrosis**, las células de Ito pierden su capacidad de almacenar lípidos y vitamina A y se diferencian en células con las características de miofibroblastos. Estas células parece que desempeñan un papel importante en la fibrogénesis hepática; sintetizan y depositan colágenos de los tipos I y III en el espacio perisinusoidal, con lo que aparece fibrosis hepática. Este colá-



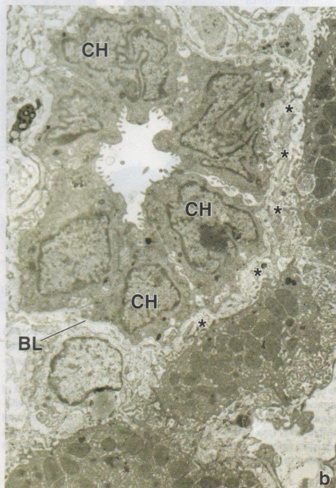


FIGURA 18.10 • Conductos de Hering y el conductillo biliar intrahepático. a. Microfotografía que muestra una región del lobulillo hepático cercana a un espacio portal. Las *flechas* señalan sitios en los que canalículos biliares desembocan en conductos de Hering. Obsérvese que el conducto de Hering está formado en parte por hepatocitos y en parte por colangiocitos. El conducto de Hering drena en el conductillo biliar intrahepático que está rodeado por hepatocitos, a diferencia de lo que ocurre con el conducto biliar interlobulillar, el cual se encuentra incluido en el tejido conjuntivo del espacio portal. Se señalan una rama terminal de la vena porta (abajo, a la derecha) y un conductillo biliar intrahepático pequeño. 800 ×. **b.** Microfotografía electrónica de un colangiolo. El colangiolo recoge la bilis de los conductos de Hering. Está cerca de los hepatocitos pero la comunicación real entre los canalículos biliares y el colangiolo no se ve en este plano de corte. El colangiolo está compuesto por colangiocitos (*CH*) rodeados por una lámina basal completa (*BL*). El espacio estrecho (*asteriscos*) hacia el que se proyectan las microvellosidades de los hepatocitos es el espacio periportal (de Mall) y no el espacio perisinusoidal (de Disse). 6.000 ×.

geno es continuo con el tejido conjuntivo del espacio portal y con el conjuntivo que rodea la vena centrolobulillar. Un aumento de la cantidad de estroma fibrosa perisinusoidal es un signo inicial de respuesta hepática a sustancias tóxicas. El citoplasma de las células estrelladas hepáticas contiene elementos de aparato contráctil, como los filamentos de actina a de célula muscular, además de filamentos intermedios de desmina. Durante la contracción de estas células, aumenta la resistencia vascular en los sinusoides por reducción de la luz de estos vasos, lo cual conduce a una hipertensión portal. Además, las células de Ito participan en la remodelación de la matriz extracelular durante la restauración de las lesiones hepáticas.

Vasos linfáticos

La linfa del hígado se origina en el espacio perisinusoidal.

El plasma que persiste en el espacio perisinusoidal drena hacia el tejido conjuntivo periportal donde se describe un intersticio pequeño, el **espacio periportal (espacio de Mall)** (véase la Fig. 18.10b), entre la estroma del espacio portal y los hepatocitos más periféricos del lobulillo. Desde este sitio de recolección, el líquido se introduce en capilares linfáticos que transcurren junto con los componentes de la tríada portal.

La linfa circula en vasos cada vez mayores en el mismo sentido que la bilis, es decir, desde los hepatocitos primero hacia los espacios portales y luego hacia el hilio hepático. Alrededor del 80% de la linfa hepática sigue esta vía y drena en el conducto torácico donde forma la mayor parte del volumen linfático contenido en este conducto.

Hepatocitos

Los hepatocitos forman las trabéculas celulares anastomosadas del lobulillo hepático.

Los **hepatocitos** son células poliédricas grandes que miden entre 20 y 30 μm en cada dimensión. Constituyen alrededor del 80% de la población celular del hígado.

El núcleo de los hepatocitos es grande y esferoidal y ocupa el centro de la célula. Muchas células en el hígado del adulto son binucleadas; la mayor parte de los hepatocitos son tetraploides, es decir que contienen el doble (*4d*) de la cantidad de DNA normal. La heterocromatina se ve como grumos dispersos en el nucleoplasma y como una banda bien definida bajo la membrana interna de la envoltura nuclear. En cada núcleo hay un nucléolo bien desarrollado o más.

Los hepatocitos son células asociadas con el aparato digestivo que viven por un tiempo bastante prolongado; su vida media es de alrededor de 5 meses. Además, estas células del hígado tienen una capacidad de regeneración considerable luego de la pérdida de parénquima hepático por procesos tóxicos, enfermedades o cirugía.

El **citoplasma hepatocítico** en general es acidófilo. Los componentes citoplasmáticos específicos pueden identificarse por técnicas comunes y especiales de coloración. Por ejemplo:

- Las regiones basófilas corresponden al retículo endoplasmático rugoso (RER) y a ribosomas libres.
- Las mitocondrias abundantes, entre 800 y 1.000 por célula, pueden detectarse con colorantes vitales (verde Jano) o con enzimohistoquímica.
- Los múltiples complejos de Golgi pequeños se ven con tinciones específicas.
- La gran cantidad de peroxisomas se detecta con inmunocitoquímica.
- Los depósitos de glucógeno se tiñen con la técnica de PAS (ácido peryódico-reactivo de Schiff). No obstante, en los cortes teñidos con hematoxilina y eosina (H-E) de muestras bien conservadas, los sitios donde estaba el glucógeno se ven como

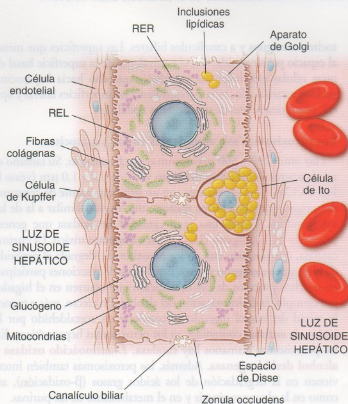
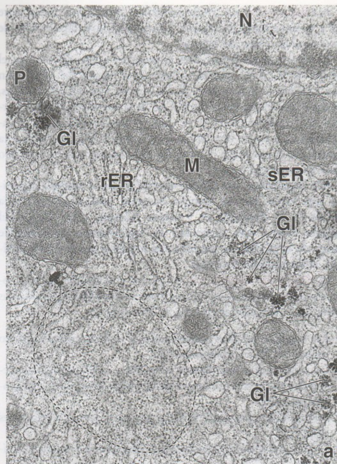


FIGURA 18.11 • Diagrama esquemático de una trabécula hepatocítica interpuesta entre sinusoides hepáticos. En este diagrama se ilustra una trabécula hepatocítica de una célula de espesor interpuesta entre dos sinusoides. Si se supone que las células son cúbicas, dos caras de cada célula (ilustradas) enfrentarían a los sinusoides hepáticos, dos caras de cada célula (ilustradas) enfrentarían a canalículos biliares y las otras dos caras (no ilustradas) también enfrentarían a canalículos biliares. Obsérvese la ubicación y las características de una célula estrellada hepática (célula de Ito) llena de inclusiones citoplasmáticas que contienen vitamina A. Las escasas fibras colágenas que hay en el espacio perisinusoidal (de Disse) son producidas por las células de Ito. En ciertas situaciones patológicas estas células pierden sus inclusiones y se diferencian en miofibroblastos que sintetizan fibras colágenas y conducen a la fibrosis hepática. Obsérvese que el macrófago sinusoidal estrellado (célula de Kupffer) forma una parte integral del revestimiento del sinusoide.



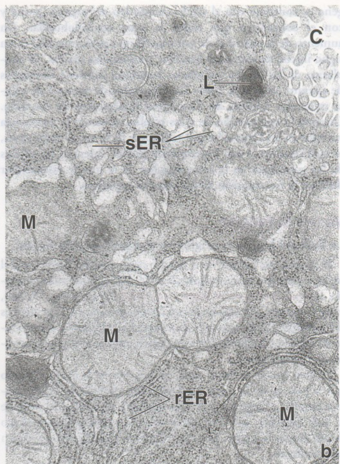


FIGURA **18.12** • **Microfotografías electrónicas de un hepatocito. a.** En esta microfotografía electrónica se ven orgánulos y otras estructuras citoplasmáticas cerca del núcleo (*N*); entre esas estructuras hay un peroxisoma (*P*), mitocondrias (*M*), inclusiones de glucógeno (*Gl*), retículo endoplasmático liso (*sER*) y retículo endoplasmático rugoso (*rER*). En el ángulo inferior izquierdo las membranas del rER se han seccionado en un plano tangencial que permite ver los ribosomas (circunscritos por una *línea de puntos*) en la cara citoplasmática de la membrana. 12.000 ×. **b.** Esta microfotografía muestra una región del citoplasma cercana a un canalículo biliar (*C*) que incluye un lisosoma (*L*) y mitocondrias (*M*), así como sER y rER. Obsérvense las microvellosidades en el canalículo biliar. 18.000 ×.

espacios claros irregulares que le imparten un aspecto vacuolado fino al citoplasma.

- Las inclusiones lipídicas de diversos tamaños se identifican luego de una fijación adecuada y con colorantes como los Sudanes o el azul de toluidina (Lámina 66, p. 658). En los preparados de rutina a veces se ven espacios redondeados que corresponden al sitio donde estaban las inclusiones lipídicas antes de disolverse durante la técnica histológica. La cantidad de estas inclusiones aumenta después de la inyección o la ingestión de ciertas hepatotoxinas, entre las que se incluye el etanol.
- El pigmento lipofuscina de los cuerpos residuales se ve en los preparados teñidos con H-E en cantidades variables. Con la técnica de PAS también puede detectarse en la forma gránulos pardos bien delineados.

Como ya se mencionó, el hepatocito es poliédrico; por conveniencia se describe con seis superficies, aunque puede tener más. En la Figura 18.11 se muestra un esquema del corte transversal de hepatocitos cuboides. Dos de las superficies dan a espacios perisinusoidales. La membrana plasmática de otras dos superficies está enfrentada a la membrana de un hepatocito vecino y a un canalículo biliar. Si suponemos que la célula es cuboide, las dos superficies restantes, que no aparecen en el diagrama, también darían a hepatocitos contiguos y a canalículos biliares. Las superficies que miran al espacio perisinusoidal son el equivalente de la superficie basal de otras células epiteliales; las superficies que dan hacia hepatocitos vecinos y canalículos biliares equivalen a las superficies lateral y apical, respectivamente, de otras células epiteliales.

Los peroxisomas son abundantes en los hepatocitos.

Hay entre 200 y 300 **peroxisomas** por hepatocito. Su tamaño es relativamente grande y su diámetro varía de 0,2 a 1,0 μm (véase la Fig. 18.12a). Los peroxisomas son un sitio importante de consumo del oxígeno y de esta forma realizan una función similar a la de las mitocondrias. Tienen una gran cantidad de oxidasa que genera **peróxido de hidrógeno (H_2O_2)**, un compuesto tóxico. La enzima catalasa, que también está en los peroxisomas, degrada el peróxido de hidrógeno a oxígeno y agua. Estos tipos de reacciones participan en muchos procesos de desintoxicación que ocurren en el hígado, por ejemplo, la desintoxicación del alcohol. En efecto, más o menos la mitad del etanol ingerido se convierte en acetaldehído por la acción de enzimas contenidas en los peroxisomas hepatocíticos. En los peroxisomas humanos hay **catalasa**, ***D*-aminoácido oxidasa** y **alcohol deshidrogenasa**. Además, los peroxisomas también intervienen en la degradación de los ácidos grasos (β-oxidación), así como en la gluconeogénesis y en el metabolismo de las purinas.

El REL puede ser extenso en los hepatocitos.

En los hepatocitos el REL puede ser extenso pero varía según la actividad metabólica (véase la Fig. 18.12b). El REL contiene enzimas que participan en la degradación y la conjugación de toxinas y fármacos, así como enzimas encargadas de la síntesis del colesterol y del componente lipídico de las lipoproteínas. En condiciones de sobrecarga hepatocítica por fármacos, toxinas o estimulantes metabólicos, el REL puede convertirse en el orgánulo predominante de la célula. Además de estimular su actividad, ciertos fármacos y hormonas inducen la síntesis de nuevas membranas del REL y de sus enzimas asociadas. **El REL sufre hipertrofia luego de la administración de alcohol, fármacos (p. ej., fenobarbital, esteroides anabólicos y progesterona) y ciertos agentes quimioterápicos utilizados en el tratamiento del cáncer.**

La estimulación del REL por el etanol aumenta su capacidad para desintoxicar otros compuestos farmacológicos, ciertos carcinógenos y algunos pesticidas. Por otro lado, el metabolismo que ocurre en el REL puede acrecentar los efectos lesivos sobre los hepatocitos que ejercen ciertos compuestos tóxicos como el tetracloruro de carbono (CCl4) y el 3,4-benzopireno.

El gran aparato de Golgi de los hepatocitos puede contener hasta 50 dictiosomas.

La inspección de los hepatocitos con el MET permite comprobar que el **aparato de Golgi** es mucho más complejo de lo que parece en los cortes histológicos para la microscopia óptica. La tinción con metales pesados (técnicas de impregnación metálica de Golgi) de cortes hepáticos gruesos da indicios sobre la extensión de la red del aparato de Golgi. En los hepatocitos hay hasta 50 dictiosomas de Golgi, cada uno compuesto por tres a cinco cisternas apiladas, más muchas vesículas de pequeño y gran tamaño. Estos dictiosomas en realidad son componentes del aparato de Golgi tortuoso que se ve en los preparados teñidos con metales pesados. Se cree que los elementos del aparato de Golgi concentrados cerca del canalículo biliar están asociados con la secreción exocrina de bilis. En cambio, las cisternas y las vesículas del Golgi que están cerca de las superficies sinusoidales de la célula contienen gránulos electrodensos de 25 a 80 nm de diámetro que se cree que corresponden a precursores de VLDL y otras lipoproteínas. Estas sustancias se liberan ulteriormente en la sangre como parte de la función secretora endocrina de los hepatocitos. En las porciones dilatadas del REL (y a veces en los extremos distendidos de las cisternas del RER donde se sintetizan) se ven glóbulos electrodensos similares.



FIGURA 18.13 • **Microfotografía electrónica de la superficie luminal del conducto biliar.** Los conductos biliares tienen una pared formada por células epiteliales de revestimiento denominadas colangiocitos. La superficie apical de estas células posee una abundancia de microvellosidades cortas que se proyectan dentro de la luz del conducto biliar. Cada colangiocito tiene un cilio primario largo que detecta los cambios del flujo intraluminal de la bilis. Obsérvese que todos los cilios están inclinados en la misma dirección del flujo biliar. 3.600 × (gentileza de la Dra. Tetyana V. Masyuk).

Los lisosomas concentrados cerca del canalículo biliar se ven como cuerpos densos peribiliares en la microscopia electrónica.

Los **lisosomas** hepatocíticos son tan heterogéneos que sólo pueden identificarse con certeza, incluso en el nivel microscópico electrónico, por medios histoquímicos. Además de las enzimas lisosómicas normales, con el MET se identifican otros componentes:

- Gránulos de pigmento (lipofuscina)
- Orgánulos citoplasmáticos con digestión parcial
- Figuras de mielina.

Los lisosomas de los hepatocitos también pueden ser un sitio de almacenamiento normal de hierro (en la forma de un complejo de ferritina) y un sitio de acumulación férrica en ciertas enfermedades por depósito excesivo (tesaurismosis).

La cantidad de lisosomas aumenta en varias situaciones patológicas que van desde la simple estasis biliar obstructiva hasta la hepatitis por virus y la anemia. Sin embargo, aunque el espectro de la función hepática normal –en particular el ritmo de la secreción biliar– es bastante amplio, en el aparato de Golgi o en los lisosomas del citoplasma peribiliar no ocurren cambios morfológicos significativos desde el punto de vista estadístico que concuerden con el ritmo de la secreción biliar.

Vías biliares

Las **vías biliares** (también conocidas como árbol biliar) están formadas por un sistema de conductos de calibre cada vez mayor por los que fluye la bilis desde los hepatocitos hacia la vesícula biliar y desde esta última hacia el intestino. En el hígado humano adulto hay más de 2 km de conductillos y conductos biliares interconectados de formas y tamaños diferentes. Estas estructuras no son sólo conductos pasivos sino que son capaces de modificar el flujo biliar y cambiar su composición en respuesta a estímulos hormonales y nerviosos.

Las vías biliares tienen un revestimiento de colangiocitos que verifican el flujo de la bilis y regulan su contenido.

Los **colangiocitos** son células epiteliales que forman el revestimiento interno de las vías biliares. Cuando se examinan con el MET, los colangiocitos se identifican por su citoplasma con orgánulos escasos, las *zonulae occludentes* que hay entre las células contiguas y la presencia de una lámina basal completa. La región apical de los colangiocitos tiene un aspecto semejante a la región apical de los hepatocitos por las microvellosidades que se proyectan dentro de la luz. Además, cada colangiocito posee un cilio primario que detecta los cambios de flujo luminal que resultan en alteraciones de la secreción de los colangiocitos (Fig. 18.13). Los conductillos biliares pequeños tienen un revestimiento de colangiocitos

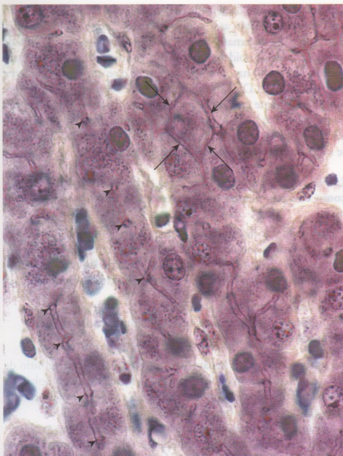


FIGURA 18.14 • **Microfotografía de canalículos biliares.** En esta microfotografía se ven con gran aumento varias trabéculas hepatocíticas de una sola célula de espesor separadas por sinusoides hepáticos. En algunas regiones el plano del corte es paralelo a los canalículos biliares. En este plano los canalículos delatan su distribución en cuatro caras del hepatocito (*flechas*). Las *puntas de flecha* señalan los canalículos biliares que aparecen sólo en corte transversal. 1.240 ×.

pequeños, sobre todo de forma cúbica, pero conforme aumenta el diámetro de la vía biliar los colangiocitos se tornan cada vez más grandes y adquieren una forma más cilíndrica.

El canalículo biliar es un conducto pequeño formado por surcos opuestos en la superficie de hepatocitos contiguos.

Las ramas más pequeñas de toda la vía biliar son los **canalículos biliares**, hacia los cuales los hepatocitos secretan la bilis. Los canalículos biliares forman un anillo completo alrededor de las cuatro caras de los hepatocitos hexaédricos idealizados (Fig. 18.14 y Lámina 66, p. 658). El diámetro de su luz es de más o menos 0,5 μm y están aislados del resto del compartimiento intercelular por uniones estrechas (*zonulae occludentes*), que son parte de los complejos de unión que también comprenden *zonulae adherentes* y desmosomas. En la luz del canalículo hay microvellosidades que se extienden desde la superficie de los hepatocitos contiguos y en la membrana plasmática que las forma se detecta adenosina trifosfatasa (ATPasa) y otras fosfatasas alcalinas, lo cual indica que la secreción de bilis hacia este espacio es un proceso activo. El flujo biliar es centrífugo, o sea desde la región de la vena centrolobulillar hacia el espacio portal (un sentido opuesto al del flujo sanguíneo). Cerca del espacio portal pero todavía dentro del lobulillo los canalículos biliares se transforman en los **conductos de Hering**, de trayecto corto.

Una característica distintiva del conducto de Hering es su revestimiento compuesto por dos tipos de células: hepatocitos y colangiocitos.

El **conducto de Hering** es un segmento de la vía biliar constituido en parte por hepatocitos y en parte por colangiocitos de forma cúbica. Al igual que los hepatocitos, los colangiocitos poseen microvellosidades en su superficie apical y zonulae occludentes y su región basal está apoyada sobre una lámina basal, como el resto del epitelio biliar distal. Desde el punto de vista funcional, según se ha demostrado mediante videomicroscopia, el conducto de Hering tiene una actividad contráctil que contribuye al flujo biliar unidireccional hacia el espacio portal. **Dado que el conducto de Hering es el tributario más pequeño y más proximal de las vías biliares que contiene colangiocitos, con frecuencia participa en las mismas enfermedades que afectan la vía biliar pequeña. El trastorno funcional de la actividad contráctil, así como la lesión o la destrucción de los conductos de Hering contribuiría a la colestasis intrahepática (obstrucción del flujo biliar).**

El conducto de Hering actúa como reservorio de células progenitoras hepáticas.

Debido a su ubicación en la interfaz decisiva entre los hepatocitos y los colangiocitos, se ha esgrimido que el **nicho de células madre hepáticas** se encuentra en los conductos de Hering o en sus cercanías. Esta hipótesis ha sido sustentada por la aparición de precursores hepatocíticos cerca de los conductos de Hering en la mayor parte de los trastornos patológicos caracterizados por daño extenso de los hepatocitos. Estas células podrían migrar y diferenciarse en hepatocitos o en células de las vías biliares. Recientemente, la reconstrucción tridimensional de las reacciones canaliculares en la necrosis hepática indica que los colangiocitos pequeños que forman los canales de Hering proliferan profusamente y migran hacia el parénquima hepático. En las técnicas inmunocitoquímicas estas células expresan marcadores dobles (es decir, antígenos tanto de hepatocitos como de células de las vías biliares) y según parece intervienen en la reparación del tejido hepático lesionado por los procesos patológicos crónicos. **Por consiguiente, se ha llegado a la conclusión de que el conducto de Hering está compuesto por células madre hepáticas específicas o las alberga. Los estudios de laboratorio indican que en el futuro las células madre hepáticas podrían ser de utilidad en el tratamiento de las enfermedades del hígado.**

El conductillo biliar corresponde a una parte de las vías biliares que está revestida en su totalidad por colangiocitos.

La bilis fluye desde el conducto de Hering hacia el **conductillo biliar intrahepático**, que tiene un revestimiento completo de colangiocitos. El análisis tridimensional de cortes seriados de hígado sometidos a inmunocitoquímica permite comprobar que el **conducto de Hering** a menudo cruza el límite del lobulillo y se convierte en conductillo biliar en el **espacio periportal (de Mall)**. La diferencia principal entre el conducto de Hering y el conductillo biliar no es su ubicación dentro del lobulillo sino que la estructura tenga un revestimiento de colangiocitos parcial o un revestimiento completo.

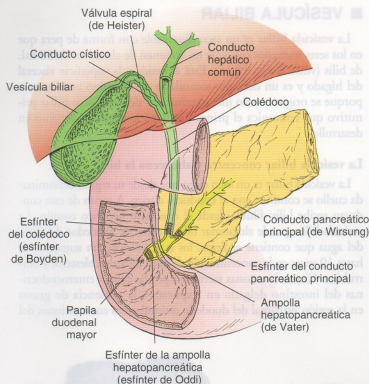


FIGURA 18.15 • **Diagrama que ilustra la relación de los conductos del hígado, el páncreas y la vesícula biliar.** La vesícula biliar es un saco ciego unido a un solo conducto cístico en el cual numerosos pliegues de la mucosa forman la válvula espiral (de Heister). El conducto cístico se une al conducto hepático común para formar el conducto colédoco que desemboca en el duodeno. En su desembocadura en el duodeno el colédoco se une al conducto pancreático principal para formar la ampolla hepatopancreática (de Vater) que se abre a la papila duodenal mayor de la segunda porción del duodeno. En la parte distal de estos conductos hay esfínteres. Estos músculos circulares del colédoco (esfínter de Boyden), del conducto de Wirsung y de la ampolla de Vater (esfínter de Oddi) controlan el flujo de la bilis y de la secreción pancreática hacia el duodeno. Cuando el esfínter coledociano se contrae, la bilis no puede pasar al duodeno y entonces retrocede y fluye hacia la vesícula biliar, donde se concentra y se almacena.

Los conductillos biliares intrahepáticos llevan la bilis hasta los conductos hepáticos.

Los conductillos tienen un diámetro aproximado de 1,0 a 1,5 μm y conducen la bilis a través de los límites del lobulillo hacia los **conductos biliares interlobulillares** que forman parte de la tríada portal (véase Fig. 18.10b). El diámetro de estos conductos oscila entre 15 y 40 μm y los colangiocitos que los forman son cúbicos cerca de los lobulillos y gradualmente se tornan cilíndricos conforme los conductos se acercan al hilio hepático. Las células cilíndricas tienen microvellosidades bien desarrolladas, al igual que las células de las vías biliares extrahepáticas y de la vesícula biliar. A medida que los conductos aumentan de calibre se rodean en forma progresiva de una cubierta de tejido conjuntivo denso con fibras elásticas abundantes. Cuando el conducto se aproxima al hilio en este tejido conjuntivo aparecen células musculares lisas. Los conductos interlobulillares se reúnen para formar los **conductos hepáticos derecho** e **izquierdo**, que a su vez se unen para formar el **conducto hepático común** a la altura del hilio (Fig. 18.15).

En algunas personas, en el tejido conjuntivo que hay entre el hígado y la vesícula biliar, cerca del cuello vesicular, se hallan los **conductos de Luschka**. Estos conductos se comunican con el conducto cístico y no con la luz de la vesícula. Desde el punto de vista histológico son semejantes a los conductos biliares intrahepáticos y serían restos de conductos biliares embrionarios aberrantes.

Los conductos biliares extrahepáticos conducen la bilis hacia la vesícula biliar y el duodeno.

El **conducto hepático común** tiene unos 3 cm de longitud y está revestido por células epiteliales cilíndricas altas que se parecen mucho a las de la vesícula biliar. En este conducto están representadas todas las capas del tubo digestivo (véase la p. 569) excepto la muscular de la mucosa. El **conducto cístico** conecta el conducto hepático común con la **vesícula biliar** y permite la entrada de la bilis en ella, así como su salida otra vez hacia la vía biliar. Cuando el conducto cístico se une al conducto hepático común éste cambia de nombre a **colédoco** (o conducto biliar común) y se extiende por unos 7 cm hasta la pared del duodeno para terminar en la **ampolla de Vater**. Un engrosamiento de la muscular externa duodenal a la altura de la ampolla forma el **esfínter de Oddi**, que rodea los orificios del colédoco y del **conducto pancreático principal** (véase más adelante) y actúa como válvula para regular el flujo de la bilis y del jugo pancreático hacia el duodeno.

El hígado humano adulto secreta un promedio de alrededor de 1 L de bilis por día.

La bilis cumple dos funciones principales. Participa en la **absorción de las grasas** y es utilizada por el hígado como vehículo para la **excreción de colesterol, bilirrubina, hierro y cobre**. La composición de la bilis y las funciones de la mayor parte de sus componentes se reseñan en el Cuadro 18.1. Como se refiere en el cuadro, muchos componentes de la bilis participan en la llamada circulación enterohepática, que sirve para reciclarlos.

- Alrededor del 90% de las **sales biliares** se reabsorbe en el intestino y retorna al hígado con la sangre de la vena porta. Luego los hepatocitos reabsorben las sales biliares y vuelven a secretarlas. Los hepatocitos también sintetizan sales biliares nuevas para reemplazar las que se pierden.
- El **colesterol** y el fosfolípido **lecitina**, así como la mayoría de los **electrolitos** y el agua que llegan al intestino con la bilis, también se reabsorben y se reciclan.

El glucurónido de bilirrubina, el producto desintoxicado final de la degradación de la hemoglobina, no se recicla. Se excreta con la materia fecal y le da su color a ella. Una falla en la absorción de la bilirrubina o la incapacidad de conjugarla o de secretar glucurónido puede causar ictericia.

El **flujo biliar** desde el hígado es regulado por mecanismos hormonales y nerviosos. La velocidad del flujo sanguíneo hepático y la concentración de sales biliares en la sangre ejercen efectos reguladores sobre el flujo biliar. El flujo biliar aumenta cuando durante la digestión las células enteroendocrinas liberan hormonas como la colecistocinina (CCK), la gastrina y la motilina. Las hormonas esteroides (p. ej., los estrógenos durante la gestación) disminuyen la secreción biliar hepática. Además, la estimulación parasimpática aumenta el flujo biliar al incitar la contracción de la vesícula y la relajación del esfínter de Oddi. La bilis que abandona el hígado a través del conducto hepático común fluye hacia la vesícula biliar a

través del conducto cístico. La vesícula almacena la bilis y puede aumentar su concentración hasta diez veces. Luego de su estimulación, la vesícula biliar se contrae y envía la bilis hacia el duodeno a través del colédoco.

El hígado tiene inervación simpática y parasimpática.

El hígado (y la vesícula biliar) recibe nervios de las divisiones simpática y parasimpática del sistema nervioso autónomo. Los nervios se introducen por el hilio y se ramifican por todo el hígado siguiendo los espacios portales junto con los integrantes de las tríadas portales. Las **fibras simpáticas** inervan los vasos sanguíneos y el aumento de la estimulación de este sistema produce un aumento de la resistencia vascular, una disminución del volumen sanguíneo hepático y un aumento rápido de la glucemia (concentración sérica de glucosa). Se cree que las **fibras parasimpáticas** inervan los conductos de gran calibre (los que tienen músculo liso en sus paredes) y quizás también los vasos sanguíneos; su estimulación promueve la captación y la utilización de la glucosa. Cerca del hilio con frecuencia se hallan los somas de neuronas parasimpáticas.

VESÍCULA BILIAR

La **vesícula biliar** es un saco distensible con forma de pera que en los seres humanos contiene un volumen de alrededor de 50 mL de bilis (véase la Fig. 18.15). Está adherida a la superficie visceral del hígado y es un derivado secundario del intestino embrionario porque se origina como una evaginación del conducto biliar primitivo que comunica el primordio hepático con el intestino en desarrollo.

La vesícula biliar concentra y almacena la bilis.

La vesícula biliar es un saco ciego que desde su región denominada cuello se continúa con el conducto cístico. A través de este conducto recibe bilis diluida desde el conducto hepático común. La vesícula biliar puede almacenar bilis y extraerle alrededor del 90% del agua que contiene al llegar, los cual produce un aumento de hasta 10 veces en la concentración de sales biliares, colesterol y bilirrubina. Ciertas hormonas secretadas por las células enteroendocrinas del intestino delgado en respuesta a la presencia de grasas en la región proximal del duodeno estimulan las contracciones del



FIGURA 18.16 • Microfotografía de la pared de la vesícula biliar. La mucosa de la vesícula biliar consiste en un revestimiento simple de células epiteliales cilíndricas y una lámina propia de tejido conjuntivo laxo que contiene de manera característica una gran abundancia de invaginaciones o recesos profundos del epitelio. Bajo esta capa hay un estrato relativamente grueso de tejido muscular liso, la capa muscular externa. En la vesícula biliar no hay muscular de la mucosa ni submucosa. Los haces de músculo liso de la muscular externa están orientados al azar. Por fuera de la muscular hay una adventicia que contiene tejido adiposo y vasos sanguíneos. La porción de la vesícula biliar que no está adherida al hígado tiene una serosa típica en lugar de adventicia. 175 ×.



FIGURA 18.17 • **Microfotografías electrónicas del epitelio de la vesícula biliar. a.** Las células cilíndricas altas tienen las características típicas de las células absortivas, con microvellosidades en su superficie luminal, un complejo de unión apical que separa la luz vesicular del espacio intercelular lateral y mitocondrias abundantes en la región apical de la célula. 3.000 ×. **b.** Durante el transporte activo de líquido se bombea sal desde el citoplasma hacia el espacio intercelular y la sal es seguida por agua. Luego, desde la luz se difunden sal y agua hacia el citoplasma. Conforme este proceso continúa, el espacio intercelular se distiende mucho (*flechas*). El líquido se desplaza desde el espacio intercelular dilatado (*flechas*) a través de la lámina basal hacia el tejido conjuntivo subyacente (*CT*) y luego se introduce en los vasos sanguíneos. El aumento de tamaño del espacio intercelular lateral durante el transporte activo de líquido es visible con el microscopio óptico. 3.000 ×.

músculo liso vesicular. Como consecuencia de estas contracciones, la bilis concentrada se expulsa hacia el colédoco, que la conduce hasta el duodeno.

La mucosa de la vesícula biliar tiene varias características distintivas.

La vesícula biliar vacía o con llenado parcial tiene muchos **pliegues profundos de la mucosa** (Fig. 18.16). La superficie de la mucosa consiste en un **epitelio simple cilíndrico** (Fig. 18.17). Las células epiteliales altas poseen las características siguientes:

- Abundantes **microvellosidades** apicales cortas y poco desarrolladas.
- **Complejos de unión** apicales que unen células contiguas y forman una barrera entre la luz y el compartimiento intercelular.
- Concentraciones de **mitocondrias** ubicadas en el citoplasma basal y apical.
- **Pliegues laterales** complejos.

Estas células se parecen mucho a las células absortivas intestinales.

Ambas células comparten las características mencionadas, como también ATPasa de Na^+/K^+ en sus membranas plasmáticas laterales y vesículas de secreción con contenido de glucoproteínas en su citoplasma apical.

La **lámina propia** de la mucosa está particularmente bien provista de capilares fenestrados y vénulas pequeñas, pero no tiene vasos linfáticos. Esta capa también es muy celular y contiene una gran cantidad de linfocitos y plasmocitos. Las características de la lámina propia la hacen semejante a la del colon, otro órgano especializado en la absorción de electrolitos y agua.

En la lámina propia de la vesícula biliar humana normal a veces hay **glándulas mucosecretoras**, en especial cerca del cuello del órgano, pero son más comunes en las vesículas inflamadas. En estas glándulas también hay células de aspecto idéntico al de las células enteroendocrinas del intestino.

La pared de la vesícula biliar carece de muscular de la mucosa y de submucosa.

Por fuera de la lámina propia está la **muscular externa**, que posee fibras colágenas y elásticas abundantes entre los haces de células musculares lisas. A pesar de su origen en un divertículo derivado del intestino anterior, la vesícula biliar no posee muscular de la mucosa ni submucosa. Los haces de células musculares lisas están orientados un poco al azar, a diferencia de lo que ocurre en el intestino, donde se organizan en capas. La contracción del músculo liso reduce el volumen vesicular, que fuerza la expulsión de su contenido hacia el conducto cístico.

Por fuera de la muscular externa hay una capa gruesa de tejido conjuntivo denso (véase la Fig. 18.16). Esta capa contiene vasos sanguíneos de gran calibre, una red linfática extensa y nervios autónomos que inervan la muscular externa y los vasos sanguíneos (en la pared del conducto cístico hay somas de neuronas parasimpáticas). En el tejido conjuntivo también hay muchas fibras elásticas y adipocitos abundantes. En los sitios en los que la vesícula está adherida al hígado, esta capa recibe el nombre de **adventicia**. La superficie vesicular que no está en contacto con el parénquima hepático está cubierta por una **serosa** (peritoneo visceral) que consiste en un mesotelio apoyado sobre una fina capa de tejido conjuntivo laxo.

Además, invaginaciones o divertículos profundos del revestimiento epitelial de la mucosa, los llamados **senos de Rokitansky-**



FIGURA 18.18 • Microfotografía de los senos de Rokitansky-Aschoff en la pared de la vesícula biliar. Esta microfotografía muestra las invaginaciones profundas del epitelio vesicular que se extienden dentro de la muscular externa. Estas invaginaciones se conocen como senos de Rokitansky-Aschoff. 120 ×.

Aschoff, a veces se extienden a través de todo el espesor de la muscular externa (Fig. 18.18 y Lámina 67, p. 660). **Se cree que son un presagio de alteraciones patológicas futuras y se originan como consecuencia de hiperplasia (proliferación celular excesiva) y herniación de las células epiteliales a través de la muscular externa. Asimismo, en estos senos pueden acumularse bacterias causantes de inflamación crónica, lo cual es un factor de riesgo para la formación de cálculos biliares.**

La concentración de la bilis necesita del transporte acoplado de sales y agua.

Las células epiteliales de la vesícula biliar **transportan activamente tanto Na^+ como Cl^- y HCO_3^-** desde el citoplasma hacia el compartimiento intercelular del epitelio. En la membrana plasmática lateral de las células epiteliales hay ATPasa. Este mecanismo de transporte activo en esencia es idéntico al descrito en el Capítulo 17 para los enterocitos del intestino delgado y las células absortivas del colon. Las células epiteliales de la vesícula biliar también expresan dos tipos de **canales acuosos de acuaporina** (AQP1 y AQP8), proteínas integrales de la membrana que facilitan el movimiento pasivo rápido del agua (véase el Cap. 20, Recuadro 20.5). La presencia de canales acuosos en las membranas plasmáticas apical y basolate-

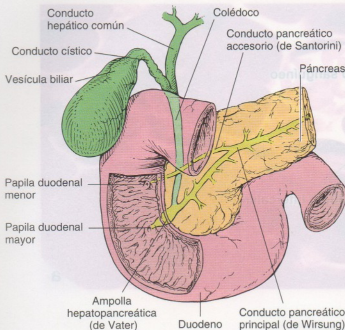


FIGURA 18.19 • Diagrama del páncreas, el duodeno y los conductos excretores asociados. El conducto pancreático principal (de Wirsung) atraviesa toda la longitud de la glándula y desemboca en el duodeno luego de unirse al colédoco. Es común que haya un conducto pancreático accesorio (de Santorini), como se ilustra aquí, que también desemboca en el duodeno pero separado del conducto de Wirsung, a la altura de la llamada papila duodenal menor. El sitio donde desembocan el colédoco y el conducto de Wirsung está marcado por la papila duodenal mayor, que es visible sobre la superficie de la mucosa del duodeno.

ral de las células epiteliales vesiculares indica que intervendrían tanto en la absorción como en la secreción del agua.

El transporte activo de Na^+, Cl^- y HCO_3^- a través de la membrana plasmática lateral hacia el compartimiento intercelular (paracelular) determina el aumento de la concentración de electrolitos en ese compartimiento. El aumento de la concentración electrolítica crea un gradiente osmótico entre el espacio intercelular y el citoplasma y entre el espacio intercelular y la luz del órgano. El agua se mueve desde el citoplasma y desde la luz hacia el espacio intercelular a causa del gradiente osmótico, es decir que se desplaza a favor de su gradiente de concentración (véase la Fig. 18.17b). Aunque el espacio intercelular puede distenderse hasta un grado que con frecuencia es visible con el microscopio óptico, esta capacidad es limitada. El movimiento de electrolitos y agua hacia el espacio crea una presión hidrostática que expulsa un líquido casi isotónico fuera del compartimiento intercelular epitelial y lo introduce en el tejido conjuntivo subepitelial (lámina propia). El líquido que ingresa en la lámina propia rápidamente pasa a los abundantes capilares fenestrados y vénulas que están justo debajo del epitelio. Los estudios del transporte líquido en la vesícula biliar fueron los primeros en demostrar el papel esencial del compartimiento intercelular en el transporte transepitelial de un líquido isotónico desde la luz hacia los vasos. Por consiguiente, la modificación final de la bilis es principalmente el resultado del transporte activo de Na^+, Cl^- y HCO_3^- y del transporte pasivo de agua, mediado por las acuaporinas, a través de la membrana plasmática de las células epiteliales de la vesícula biliar.

PÁNCREAS

Generalidades

El **páncreas** es una glándula alargada en la que se describe una cabeza, un cuerpo y una cola. La **cabeza** es una porción expandida que está ubicada en la curva con forma de C que describe el duodeno (Fig. 18.19). Está unida al duodeno por tejido conjuntivo. El **cuerpo** del páncreas, de ubicación central, cruza la línea media del organismo humano y la **cola** se extiende hacia el hilio del bazo. El **conducto pancreático principal (de Wirsung)** recorre toda la longitud de la glándula y desemboca en la segunda porción del duodeno a la altura de la **papila duodenal mayor** a través de un segmento final dilatado que también recibe el colédoco (vía biliar) y se llama **ampolla hepatopancreática (de Vater)**. El **esfínter hepatopancreático (de Oddi)** rodea la ampolla y no sólo regula el flujo de la bilis y el jugo pancreático hacia el duodeno sino que también impide el reflujo del contenido intestinal hacia el conducto pancreático. En algunas personas hay un **conducto pancreático accesorio (de Santorini)** que es un vestigio del origen del páncreas a partir de dos primordios endodérmicos separados que se evaginan del intestino anterior embrionario.

Una capa delgada de tejido conjuntivo laxo forma una cápsula alrededor de la glándula. Desde esta cápsula parten tabiques incompletos que dividen el parénquima glandular en lobulillos mal definidos. Dentro de los lobulillos una estroma de tejido conjuntivo laxo rodea las unidades parenquimatosas. Entre los lobulillos, cantidades mayores de tejido conjuntivo rodean los vasos sanguíneos, los nervios y los conductos más grandes. Además, en el tejido conjuntivo que rodea el conducto de Wirsung hay pequeñas glándulas mucosas que envían su secreción hacia este conducto.

El páncreas es una glándula exocrina y endocrina.

A diferencia del hígado, en el que las funciones exocrina y endocrina se realizan en la misma célula, la función doble del páncreas está repartida entre dos componentes estructurales distintos.

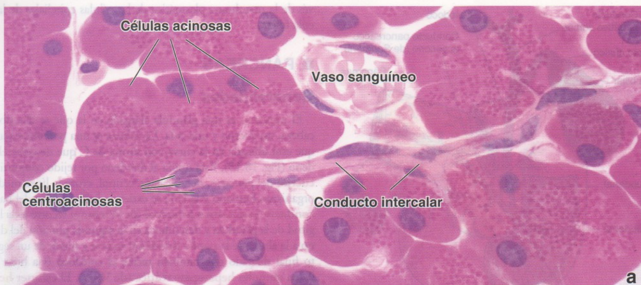
- El **componente exocrino** sintetiza y secreta enzimas hacia el duodeno que son indispensables para la digestión en el intestino.
- El **componente endocrino** sintetiza las hormonas **insulina** y **glucagón** y las secreta hacia la sangre. Estas hormonas regulan el metabolismo de la glucosa, los lípidos y las proteínas en el organismo.

El componente exocrino está en toda la extensión de la glándula; dentro del páncreas exocrino hay dispersos cúmulos celulares bien definidos llamados **islotes de Langerhans** que constituyen el componente endocrino.

Páncreas exocrino

El páncreas exocrino es una glándula serosa.

El **páncreas exocrino** es muy parecido a la glándula parótida, con la que puede confundirse. Los adenómeros son de forma acinosa o tubuloacinosa y están compuestos por un epitelio simple de células serosas piramidales (Fig. 18.20a y Lámina 68, p. 662). Las células tienen una superficie libre (luminal) angosta y una superfi-



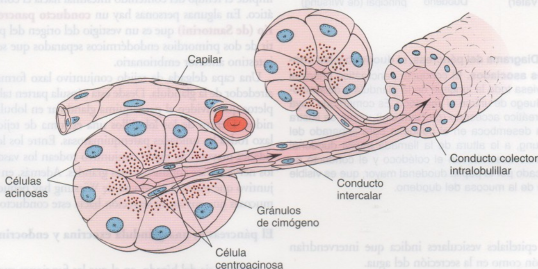


FIGURA 18.20 • **Ácino pancreático y su sistema de conductos excretores. a.** En esta microfotografía de un corte fino de material incluido en plástico y teñido con H-E se ve el inicio de un conducto intercalar dentro de un ácino pancreático. Las células que forman el conducto dentro del ácino son las células centroacinosas. En el citoplasma apical de las células secretoras se distinguen muy bien los gránulos de cimógeno eosinófilos. 860 ×. **b.** En este diagrama esquemático se ilustra el comienzo de un conducto intercalar. Obsérvese la ubicación y las formas de las células centroacinosas dentro del ácino. Constituyen el revestimiento epitelial inicial del conducto intercalar que drena en un conducto colector intralobulillar.

cie basal ancha. La cantidad de tejido conjuntivo periacinoso es mínima.

Las células secretoras serosas del ácino producen los precursores de las enzimas digestivas del páncreas. Los **ácinos pancreáticos** son singulares entre las unidades secretoras glandulares porque el conducto inicial que parte del ácino, o sea el **conducto intercalar**, en realidad comienza dentro del adenómero mismo (Figs. 18.20b y 18.21). Las células del conducto que están dentro del ácino reciben el nombre de **células centroacinosas**.

Las células de los ácinos se caracterizan por una basofilia bien definida en el citoplasma basal y por **gránulos de cimógeno** acidófilos en su citoplasma apical (véanse las Figs. 18.20a y 18.21). Los gránulos de cimógeno son muy abundantes en el páncreas de las personas que están en ayuno. Las células centroacinosas aplanadas carecen de ergastoplasma y de gránulos de secreción (véase la Fig. 18.21), por lo que se tiñen muy pálidamente con la eosina. Esta tinción débil sirve para identificarlas en los cortes histológicos de rutina.

Los gránulos de cimógeno contienen varias enzimas digestivas en una forma inactiva.

Las **enzimas pancreáticas** pueden digerir la mayor parte de los alimentos. A continuación se enumeran las enzimas inactivas (proenzimas) contenidas en los gránulos de cimógeno pancreáticos y se mencionan las sustancias específicas que digieren una vez activadas.

- **Endopeptidasas proteolíticas** (tripsinógeno, quimiotripsinógeno) y **exopeptidasas proteolíticas** (procarboxipeptidasa, proaminopeptidasa), que digieren las proteínas al romper sus enlaces peptídicos internos (endopeptidasas) o los enlaces peptídicos

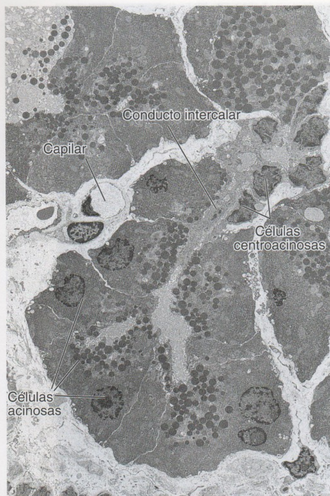


FIGURA 18.21 • **Microfotografía electrónica del ácino pancreático y del conducto intercalar.** Obsérvese que el ácino pancreático está constituido por células acinosas de forma piramidal. Su región basal contiene el núcleo rodeado por un RER extenso y el aparato de Golgi. En la región apical aparecen gránulos de cimógeno bien conservados. En esta microfotografía electrónica se ve el origen de un conducto intercalar formado por las células centroacinosas. 5.800 × (gentileza del Dr. Holger Jastrow).

de los aminoácidos de los extremos carboxiloterminal o aminoterminal.

- **Enzimas amilolíticas** (α-amilasa), que digieren los hidratos de carbono al romper los enlaces glucosídicos de los polímeros de la glucosa.
- **Lipasas**, que digieren los lípidos al romper los enlaces éster de los triacilgliceroles para liberar ácidos grasos.
- **Enzimas nucleolíticas** (desoxirribonucleasa y ribonucleasa), que digieren los ácidos nucleicos y dejan libres sus mononucleótidos.

Las **enzimas digestivas pancreáticas** sólo se activan después de alcanzar la luz del intestino delgado. Al principio, la actividad proteolítica de las enzimas **(enterocinasas)** en el glucocáliz de las microvellosidades de las células absortivas intestinales convierte el tripsinógeno en **tripsina**, una poderosa enzima proteolítica. La tripsina luego cataliza la conversión de otras enzimas inactivas, así como la digestión de proteínas en el quimo proveniente del estómago.

Con el MET se ve que la basofilia citoplasmática de las células acinosas pancreáticas corresponde a un extenso conjunto ordenado de RER y ribosomas libres. La presencia de estos orgánulos abundantes concuerda con el alto grado de actividad sintética de proteínas que desarrollan las células acinosas (Fig. 18.22). En el citoplasma apical hay un aparato de Golgi prominente que participa en la concentración y en el envasado de los productos de secreción. Las mitocondrias son pequeñas y, aunque están en todo el citoplasma, se ven concentradas entre las cisternas del RER. Las células acinosas están unidas entre sí por **complejos de unión** ubicados a la altura de sus polos apicales. Estos complejos aíslan el espacio intercelular lateral de la luz del ácino hacia la cual se extienden microvellosidades pequeñas desde la superficie celular apical y se liberan los gránulos de cimógeno por exocitosis.

Sistema de conductos excretores del páncreas exocrino

Las células centroacinosas (véanse las Figs. 18.20a y 18.21) están en el comienzo del sistema de conductos excretores del páncreas exocrino. Poseen un núcleo central aplanado y el citoplasma adelgazado, característico de una célula escamosa.

Las células centroacinosas son células de conductos intercalares situadas dentro del ácino.

Las **células centroacinosas** se continúan con las células del conducto intercalar corto que está fuera del ácino. La unidad estructural del ácino y las células centroacinosas semejan un globo pequeño (el ácino) contra el cual se hubiese empujado un tubo (el conducto intercalar). Los **conductos intercalares** son cortos y drenan en conductos colectores intralobulillares. En el páncreas no hay conductos estriados (secretores).

La compleja red ramificada de conductos intralobulillares drena en los **conductos interlobulillares**, que son más grandes y están compuestos por un epitelio cilíndrico en el que puede haber células enteroendocrinas y a veces células caliciformes. Los conductos interlobulillares, a su vez, terminan directamente en el conducto pancreático principal (de Wirsung), que atraviesa toda la glándula paralelo a su eje longitudinal y le otorga a esta porción del sistema de conductos el aspecto de espinazo de pescado (véase la Fig. 18.19). En la cabeza del páncreas hay otro conducto grande que es el conducto pancreático accesorio (de Santorini).

Los conductos intercalares añaden bicarbonato y agua a la secreción exocrina.

El páncreas secreta alrededor de 1 L de líquido por día, más o menos el mismo volumen que el inicial de bilis secretado por el hígado. Mientras que la bilis se concentra en la vesícula biliar, todo el volumen de la secreción pancreática se entrega al duodeno. Aunque los ácinos secretan un volumen reducido de líquido con proteínas abundantes, las **células del conducto intercalar** secretan un gran volumen de líquido con mucho sodio y bicarbonato. El bicarbonato sirve para neutralizar la acidez del quimo que entra en el duodeno desde el estómago y para establecer el pH óptimo para la actividad de las enzimas pancreáticas principales.

La secreción exocrina del páncreas está sometida a un control hormonal y nervioso.

Dos hormonas secretadas por las células enteroendocrinas del duodeno, la **secretina** y la **colecistocinina (CCK)**, son los reguladores principales del páncreas exocrino (véase el Cuadro 17.1,

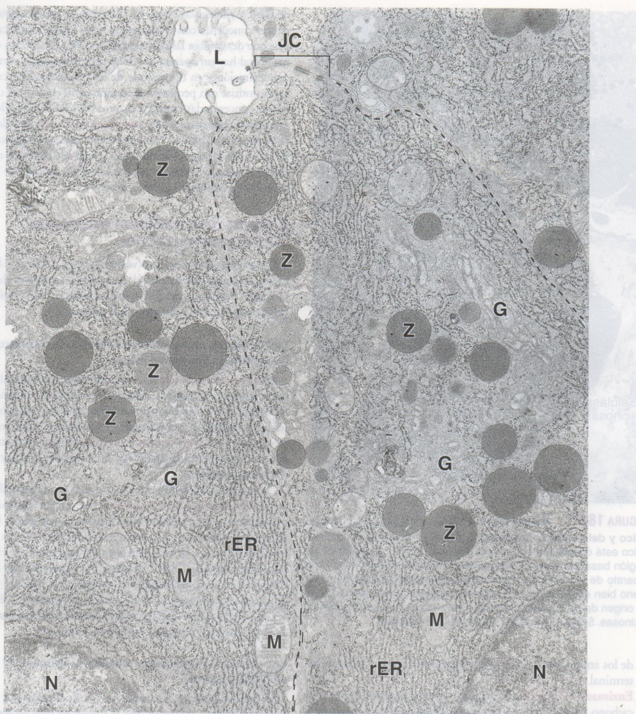


FIGURA 18.22 • **Microfotografía electrónica del citoplasma apical de varias células acinosas pancreáticas.** Una célula acinosa está circunscrita por la *línea de puntos.* Los núcleos (*N*) de las células contiguas se atisban en los ángulos inferiores derecho e izquierdo de la microfotografía. El citoplasma apical contiene una abundancia de retículo endoplasmático rugoso (*rER*), mitocondrias (*M*), gránulos de cimógeno (*Z*) y componentes del aparato de Golgi (*G*). La superficie apical de las células da hacia una luz (*L*) en la cual se liberan los gránulos de cimógeno. Se señala un complejo de unión (*JC*) que está cerca de la luz. 20.000 ×.

p. 583). La entrada del quimo ácido en el duodeno estimula la liberación de estas hormonas en la sangre:

- La **secretina** es una hormona polipeptídica (27 aminoácidos) que estimula las células de los conductos excretores para que secreten una gran cantidad de líquido con una concentración alta de HCO_3^- pero sin contenido de enzimas o con muy pocas de ellas.
- La **CCK** es una hormona polipeptídica (33 aminoácidos) que determina que las células acinosas secreten sus proenzimas.

La acción coordinada de las dos hormonas causa la secreción hacia el duodeno de un gran volumen de líquido alcalino con enzimas abundantes. Además de las influencias hormonales, el páncreas también recibe inervación autónoma. Las fibras nerviosas simpáticas intervienen en la regulación del flujo sanguíneo pancreático.

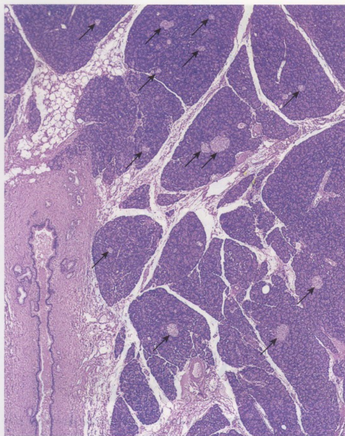


FIGURA 18.23 • **Microfotografía del páncreas.** En este corte teñido con H-E se ven varios lobulillos separados por tabiques de tejido conjuntivo que son continuos con la cápsula delgada que rodea la glándula. Los lobulillos pancreáticos están formados principalmente por los ácinos exocrinos y su sistema de conductos intralobulillares. La mayor parte de los lobulillos exhiben pequeñas siluetas redondeadas pálidas que corresponden a los islotes de Langerhans (*flechas*). Junto a los lobulillos (abajo, a la izquierda) hay un conducto interlobulillar grande que pertenece al páncreas exocrino. 25 ×.

Las fibras parasimpáticas estimulan la actividad de las células acinosas y también centroacinosas. Los somas neuronales que a veces se ven en el páncreas pertenecen a neuronas posganglionares parasimpáticas.

Páncreas endocrino

El páncreas endocrino es un órgano difuso que secreta hormonas que regulan la concentración de la glucosa en la sangre.

Los **islotes de Langerhans**, o sea el **componente endocrino** del páncreas, están dispersos por todo el órgano en la forma de agrupaciones celulares de tamaño variable (Fig. 18.23). Se calcula que entre 1 y 3 millones de islotes constituyen alrededor del 1 al 2% del volumen del páncreas y son más abundantes en la cola. Los islotes individuales pueden contener sólo algunas células o varios centenares de ellas (Lámina 68, p. 662). Sus células poliédricas se distribuyen en cortos cordones irregulares que están rodeados por una red profusa de capilares fenestrados. Las células endocrinas definitivas de los islotes se desarrollan entre las semanas novena y duodécima de gestación.

En los cortes teñidos con H-E los islotes de Langerhans aparecen como cúmulos de células pálidas rodeados por los ácinos pancreáticos que se tiñen con una intensidad mayor. En los preparados de rutina no es práctico intentar la identificación de los varios tipos celulares que hay en los islotes (Fig. 18.24). Sin embargo, luego de la fijación en Zenker-formol y la tinción con el método de Mallory-Azan es posible identificar tres tipos principales de células: **A (alfa)**, **B (beta)** y **D (delta)** (Cuadro 18.2 y Fig. 18.25). Con este método, las células A se tiñen de rojo, las células B lo hacen de pardo anaranjado y las células D se colorean de azul. Alrededor del 5% de las células parece que no se tiñen con este método. El MET permite la identificación de los tipos celulares principales por el tamaño y la densidad de sus gránulos de secreción.

Las células insulares, excepto las B, son equivalentes de las células enteroendocrinas de la mucosa gastrointestinal.

Además de los tres tipos principales de células insulares, mediante una combinación de MET e inmunocitoquímica se han identificado otros tres tipos celulares menores (Cuadro 18.3). Cada tipo celular puede correlacionarse con una hormona específica y cada uno tiene una ubicación determinada dentro del islote.

Las **células B** forman cerca del 70% del total de las células insulares en los seres humanos y en general están ubicadas en la región central del islote. Secretan **insulina** (véase el Cuadro 18.2) y contienen abundantes gránulos de secreción de unos 300 nm de diámetro con un centro denso poliédrico y una matriz pálida. Se cree que el centro poliédrico es insulina cristalizada.

Las **células A** constituyen entre el 15 y el 20% de la población insular humana y en general están ubicadas en la periferia de los islotes. Secretan **glucagón** (véase el Cuadro 18.2) y contienen gránulos de secreción de unos 250 nm de diámetro que son de tamaño más uniforme y están más hacinados en el citoplasma que los gránulos de las células B. El gránulo contiene el glucagón (Fig. 18.26).

Las **células D** totalizan entre el 5 y el 10% del tejido endocrino pancreático y también son periféricas en el islote. Estas células secretan **somatostatina**, la cual está contenida en gránulos de secreción que son más grandes que los de las células A y las células B (300 a 350 nm) y contienen material de densidad electrónica baja o mediana (véase la Fig. 18.26).

Las células insulares menores constituyen alrededor del 5% del tejido del islote y corresponderían a las células pálidas que aparecen con la coloración con Mallory-Azan. Sus características y sus funciones se reseñan en el Cuadro 18.3.

Ciertas observaciones indican que algunas células secretarían más de una hormona. La tinción inmunocitoquímica ha permitido comprobar la presencia de varias hormonas además del glucagón en el citoplasma de las células A, entre las que se encuentran el péptido inhibidor gástrico (GIP), la CCK y la hormona adrenocorticotrofa (ACTH)-endorfina. **Aunque no hay indicios morfológicos concluyentes sobre la presencia de células G (secretoras de gastrina) en los islotes, la gastrina también podría ser secretada por una de las células insulares o más. Ciertos tumores de células insulares pancreáticas secretan gran cantidad de gastrina, por lo que producen una secreción excesiva de ácido en el estómago (síndrome de Zollinger-Ellison).**

Funciones de las hormonas pancreáticas

Todas las hormonas secretadas por el páncreas endocrino regulan funciones metabólicas de manera sistémica, regional (en el tubo digestivo) o local (en el mismo islote).

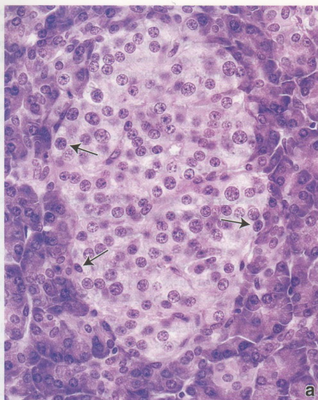




FIGURA 18.24 • **Microfotografías de islotes de Langerhans. a.** Este preparado de rutina teñido con H-E no permite identificar con facilidad los tipos específicos de células insulares. En el mejor de los casos puede suponerse que las células pequeñas (*flechas*) ubicadas en la periferia del islote probablemente sean células A. 360 ×. **b.** Esta microfotografía es de un islote de Langerhans que se ha sometido a una impregnación argéntica con la técnica de Grimelius, la cual tiñe las células secretoras de glucagón. Las células A, que se impregnan con la plata, están distribuidas en la periferia del islote. 360 ×.

La insulina, la principal hormona secretada por el tejido insular, disminuye la concentración de glucosa en la sangre.

La **insulina** es la secreción endocrina más abundante. Sus efectos principales se ejercen sobre el hígado, el músculo esquelético y el tejido adiposo. La insulina posee múltiples acciones individuales en cada uno de estos tejidos. En general la insulina estimula:

- La captación de la glucosa de la circulación. En este proceso intervienen transportadores específicos de glucosa en la membrana celular.
- El almacenamiento de la glucosa por activación de la glucógeno sintetasa y la síntesis ulterior de glucógeno.
- La fosforilación y la utilización de la glucosa al promover la glucólisis dentro de las células.

La falta o las cantidades insuficientes de insulina conducen a la hiperglucemia (aumento de la concentración de glucosa en la sangre) y la glucosuria (presencia de glucosa en la orina), signos de un trastorno conocido como diabetes mellitus. La disminución de la expresión de la insulina y los factores de crecimiento símil insulina en el sistema nervioso central (SNC) se ha vinculado recientemente con la enfermedad de Alzheimer (Recuadro 18.3).

Además de sus efectos sobre el metabolismo de la glucosa, la insulina estimula la síntesis de glicerol e inhibe la actividad de la lipasa en los adipocitos. La insulina circulante también aumenta la cantidad de los aminoácidos captados por las células (que puede comprender el cotransporte con la glucosa) e inhibe el catabolismo de las proteínas.

CUADRO 18.2 Tipos celulares principales de los islotes de Langerhans del páncreas

Tipo celular	Porcentaje	Tinción del citoplasma con Mallory-Azan	Producto	Gránulos (MET)
A	15-20	Rojo	Glucagón	Alrededor de 250 nm; núcleo denso excéntrico rodeado por una sustancia clara
B	60-70	Pardo anaranjado	Insulina	Alrededor de 300 nm; muchos con un núcleo denso cristalino (anguloso) rodeado por una sustancia clara
D	5-10	Azul	Somatostatina	Alrededor de 325 nm; matriz homogénea

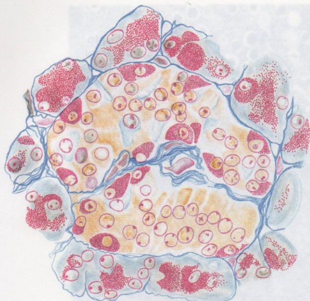


FIGURA 18.25 • **Diagrama de un islote de Langerhans teñido con la técnica de Mallory-Azan.** El citoplasma de las células A se tiñe de rojo, el de las células B (que son la mayoría de las células insulares) se colorea de pardo anaranjado y el de las células D se tiñe de azul.

El glucagón, que se secreta en cantidades casi tan altas como las de insulina, aumenta la concentración sanguínea de la glucosa.

Las acciones del **glucagón** en esencia son las recíprocas de las de la insulina. Estimula la liberación de glucosa hacia la sangre y estimula la gluconeogénesis (síntesis de glucosa a partir de metabolitos de aminoácidos) y la glucogenólisis (degradación del glucógeno) en el hígado. El glucagón también estimula la proteólisis para promover la gluconeogénesis, moviliza grasas de los adipocitos y estimula la lipasa hepática.

La somatostatina inhibe la secreción de insulina y de glucagón.

La **somatostatina** es secretada por las células D de los islotes. Es idéntica a la hormona secretada por el hipotálamo que regula la liberación de somatotrofina (hormona del crecimiento) desde la adenohipófisis. Aunque la función precisa de la somatostatina en los islotes no está aclarada, se ha demostrado que inhibe la secreción de insulina y de glucagón.

Las características moleculares de las hormonas principales y de algunas de las hormonas menores sintetizadas por los islotes de Langerhans se reseñan en el Cuadro 18.4.

Regulación de la actividad insular

Una **glucemia** superior a la normal de 70 mg/100 mL (70 mg/dL) estimula la liberación de insulina desde las células B, que conduce a la captación y el almacenamiento de la glucosa por el hígado y el músculo. La disminución de la glucemia resultante detiene la secreción de insulina. Algunos aminoácidos también estimulan la secreción de insulina, ya sea solos o en conjunto con una hiperglucemia. El aumento de la concentración de ácidos grasos en la sangre también estimula la liberación de insulina, como lo hacen la gastrina, la CCK y la secretina circulantes. La CCK y el glucagón, liberados en los islotes por las células A, actúan por un mecanismo paracrino para estimular la secreción de insulina por las células B.

Las glucemias inferiores a 70 mg/100 mL estimulan la liberación de glucagón; las glucemias muy superiores a 70 mg/100 mL inhiben la secreción del glucagón. El glucagón también se libera en respuesta a una concentración baja de ácidos grasos en la sangre. La insulina inhibe la liberación de glucagón por las células A, pero a causa de la circulación en cascada del islote (véase más adelante) esta inhibición se efectúa por una acción hormonal de la insulina transportada en la circulación general.

Los islotes tienen **inervación simpática y parasimpática.** Alrededor del 10% de las células insulares posee terminaciones nerviosas en contacto directo con su membrana plasmática. Entre las

CUADRO 18.3 Tipos celulares menores de los islotes de Langerhans del páncreas

Tipo celular	Secreción	Ubicación (además de los islotes)	Acciones
Célula PP (célula F)[a]	Polipéptido pancreático		Estimula las células principales gástricas, inhibe la secreción de bilis y la motilidad intestinal, inhibe la secreción de HCO_3^- y de enzimas pancreáticas
Célula D-1	Péptido intestinal vasoactivo (VIP)	También en los ácinos exocrinos y en el epitelio de los conductos excretores[b]	Similares a las del glucagón (hiperglucemiante y glucogenolítico); también afecta la actividad secretora y la motilidad del intestino; estimula la secreción exocrina pancreática
Célula EC[a]	Secretina, motilina, sustancia P	También en los ácinos exocrinos y en el epitelio de los conductos excretores[b]	Secretina: actúa localmente para estimular la secreción de HCO_3^- en el jugo pancreático y la secreción enzimática del páncreas Motilina: aumenta la motilidad gástrica e intestinal Sustancia P: tiene propiedades de neurotransmisor
Célula épsilon	Ghrelina	Epitelio que tapiza la mucosa del fondo gástrico[c]	Estimula el apetito

[a]PP, polipéptido pancreático; EC, enterocromafín.
[b]Esta ubicación pone de relieve la ontogenia del páncreas como derivado del intestino embrionario.
[c]La ghrelina es producida en el estómago por las células P/D1.

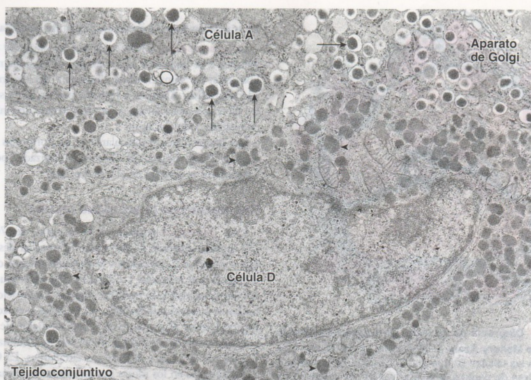


FIGURA 18.26 • **Microfotografía electrónica de células de un islote de Langerhans del páncreas.** En la parte superior de la microfotografía aparece una célula A que contiene los gránulos característicos (*flechas*) con un centro esferoidal denso rodeado por un espacio claro y luego una membrana. Esta célula también tiene un aparato de Golgi característicamente bien desarrollado. En la parte inferior de la microfotografía hay una célula D que contiene una gran cantidad de gránulos rodeados de membrana y de densidad electrónica moderada (*puntas de flecha*). 15.000 ×.

células hay uniones de hendidura (nexos) bien desarrolladas. Los fenómenos iónicos desencadenados por los neurotransmisores a la altura de las terminaciones sinápticas se transmiten de una célula a otra a través de estas uniones. Los nervios autónomos ejercerían efectos directos sobre la secreción hormonal de las células A y de las células B.

Hormona	Peso molecular (Da)	Estructura
Insulina	5.700-6.000	Dos cadenas proteicas ligadas por puentes disulfuro; cadena α, 21 aminoácidos; cadena β, 30 aminoácidos
Glucagón	3.500	Polipéptido lineal: 29 aminoácidos
Somatostatina	1.638	Polipéptido cíclico: 14 aminoácidos
VIP	3.300	Polipéptido lineal: 28 aminoácidos
Polipéptido pancreático	4.200	Polipéptido lineal: 36 aminoácidos

CUADRO 18.4 Características de las hormonas pancreáticas

La estimulación parasimpática (colinérgica) aumenta la secreción tanto de insulina como de glucagón, mientras que la estimulación simpática (adrenérgica) aumenta la secreción del glucagón pero inhibe la liberación de la insulina. Este control nervioso de la insulina y el glucagón contribuiría a la disponibilidad de glucosa circulante en las reacciones de estrés.

La irrigación sanguínea del páncreas provee una perfusión en cascada de los islotes y los ácinos.

Varias arteriolas entran en la periferia de los islotes y se ramifican en capilares fenestrados. En los seres humanos los capilares primero irrigan las células A y D en la periferia antes de que la sangre alcance las células B centrales. Los vasos de mayor calibre que hay en los tabiques que penetran hasta la porción central del islote también se acompañan de células A y D, de modo que la sangre que llega hasta las células B siempre ha irrigado primero las células A y D.

Los **capilares eferentes** grandes abandonan el islote y se ramifican en las redes capilares que rodean los ácinos del páncreas exocrino. Este flujo en cascada semeja los sistemas porta de otras glándulas endocrinas (hipófisis, suprarrenal).

Las secreciones de las células de los islotes ejercen efectos reguladores sobre las células acinosas:

- La insulina, el péptido intestinal vasoactivo (VIP) y la CCK estimulan la secreción exocrina.
- El glucagón, el polipéptido pancreático (PP) y la somatostatina inhiben la secreción exocrina.

• RECUADRO 18.3 Producción de insulina y enfermedad de Alzheimer

Recientemente algunos investigadores identificaron la expresión de **insulina** y **factores de crecimiento símil insulina (IGF I e IGF II)** en las neuronas de varias regiones del encéfalo. Se sabe que la resistencia a la insulina característica de la diabetes mellitus está vinculada con degeneración nerviosa, disfunción cognitiva y demencia. El ritmo lento de producción de insulina e IGF en el encéfalo contribuye a la degeneración de las neuronas, un signo inicial de la **enfermedad de Alzheimer (AD)**. El examen post mórtem del tejido encefálico de los pacientes con diagnóstico de AD confirmó que las concentraciones de insulina e IGF estaban muy reducidas en el hipocampo (la región del cerebro responsable de la memoria), los lóbulos frontales y el hipotálamo. En cambio, en el cerebelo (que en general no se afecta en la AD) los investigadores encontraron concentraciones normales de estas hormonas. Las anomalías de la producción de insulina en el encéfalo no presentan signos típicos de diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2, pero indicarían que la AD podría ser una manifestación de diabetes tipo 3. Si en el futuro estas observaciones nuevas se confirman, tal vez sería posible desarrollar un tratamiento orientado para la AD que no está disponible en la actualidad.

• RECUADRO 18.4 Consideraciones funcionales: síntesis de insulina, un ejemplo de procesamiento postraduccional

La **insulina** se sintetiza en las células B del páncreas. Es una proteína pequeña compuesta por dos cadenas polipeptídicas unidas por puentes disulfuro. Su biosíntesis provee un ejemplo claro de la importancia del procesamiento postraduccional para lograr la estructura final activa de una proteína.

La insulina se sintetiza en un principio como una sola cadena polipeptídica de 110 aminoácidos con un peso molecular de alrededor de 12.000 Da. Este polipéptido recibe el nombre de **preproinsulina**. La preproinsulina contiene una secuencia de señal aminoterminal (de 24 aminoácidos de longitud) que se necesita para que el precursor hormonal se introduzca en el RER. Conforme la molécula se inserta en las cisternas del RER la secuencia de señal de la preproinsulina se escinde proteolíticamente para formar **proinsulina**. El procesamiento postraduccional reduce la preproinsulina a un polipéptido con un peso molecular aproximado de 9.000 Da. La proinsulina es una sola cadena polipeptídica de 81 a 86 aminoácidos que tiene la forma aproximada de una letra G (Fig. F18.4.1). Dos puentes disulfuro conectan la barra de la G a la parte alta del asa.

Durante el envasado y el almacenamiento de la proinsulina en el aparato de Golgi, una enzima símil catepsina escinde la mayor parte del asa, lo cual deja la barra de la G como una **cadena A** de 21 aminoácidos unida por puentes disulfuro a la parte alta del asa que se convierte en la **cadena B** de 30 aminoácidos. El péptido de 35 aminoácidos eliminado del asa de la G se denomina **péptido C** (péptido de conexión). Se almacena en las vesículas de secreción y se libera junto con la insulina en cantidades equimoleculares. No se ha identificado ninguna función para el péptido C.

Dado que el péptido C tiene una vida media más larga que la insulina, en la sangre periférica se detectan concentraciones más elevadas de péptido C. Por estas razones, la cuantificación del péptido C circulante provee información clínica importante sobre la actividad secretora de las células B de los islotes de Langerhans. Debido a que el péptido C es eliminado del organismo por los riñones, la cuantificación de su excreción urinaria provee información útil acerca de la secreción de insulina por las células B. Con frecuencia la cuantificación del péptido C se utiliza para determinar la función residual de las células B en los pacientes tratados con insulina, para realizar el diagnóstico diferencial entre la diabetes tipo 1 y la diabetes tipo 2 y para diagnosticar y evaluar el tratamiento del **insulinoma (tumor de las células B)**. El péptido C también puede utilizarse para verificar la evolución del trasplante de páncreas o de células insulares.

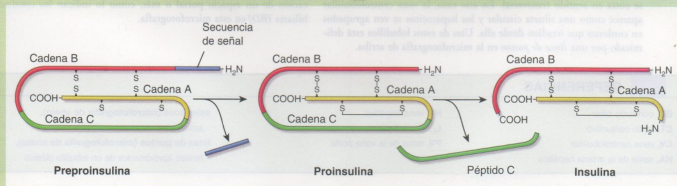


FIGURA F18.4.1 • **Procesamiento postraduccional de la insulina.** La insulina se sintetiza en la forma de preproinsulina, una cadena polipeptídica simple que sufre modificaciones postraduccionales. Primero se elimina la secuencia de señal dentro de las cisternas del RER. La cadena polipeptídica resultante más corta, que se conoce como proinsulina, se transporta al aparato de Golgi donde sufre modificaciones adicionales por la formación de puentes disulfuro internos y la eliminación de la cadena C (péptido C) para producir la insulina biológicamente activa.

LÁMINA 65 Hígado I

El hígado es la glándula más grande de todo el organismo y la víscera de tamaño mayor. Es singular porque recibe su irrigación principal a través de la **vena porta**, que trae la sangre venosa desde el intestino delgado, el páncreas y el bazo. En consecuencia, el hígado está ubicado directamente en el circuito de transporte de las sustancias absorbidas en el intestino, lo cual le permite ser el primero en estar expuesto a los sustratos metabólicos y a los nutrientes; esto también lo convierte en el primer órgano en sufrir la exposición a las sustancias tóxicas y nocivas absorbidas en el tubo digestivo. Una de las funciones principales del hígado consiste en degradar y conjugar las sustancias tóxicas para convertirlas en inocuas. No obstante, el hígado puede dañarse gravemente por un exceso de estas sustancias.

Todo hepatocito (célula hepática) tiene funciones exocrinas y endocrinas. La secreción exocrina del hígado, llamada **bilis**, contiene productos de desecho degradados y conjugados que se devuelven al intestino para su eliminación. También contiene sustancias que se unen a metabolitos en el intestino para contribuir a su absorción. Una serie de conductos de diámetro y complejidad cada vez mayores, que empieza con los **canalículos biliares** situados entre los hepatocitos contiguos y termina con el **colédoco**, transporta la bilis desde el hígado y la vesícula biliar hasta el duodeno.

La secreción endocrina del hígado se entrega directamente a la sangre que irriga los hepatocitos; entre estas secreciones se encuentran la albúmina, las globulinas α y β no inmunes, la protrombina y glucoproteínas como la fibronectina. La glucosa (proveniente del glucógeno almacenado) y la triyodotironina (T_3) (producto de desyodación de la tiroxina, más activo que ella) también se liberan directamente en la sangre.

Las unidades funcionales del hígado, que pueden ser lobulillos o ácinos, están formadas por láminas de hepatocitos anastomosadas e irregulares, separadas unas de otras por vasos llamados sinusoides.

Hígado, ser humano, H-E, 85 ×; cuadrado de la izquierda 65 ×.

Con el aumento escaso de esta microfotografía, los hepatocitos abundantes parecen distribuidos de manera uniforme en todo el campo. Los **hepatocitos** están dispuestos en láminas o trabéculas de una sola célula de espesor; pero cuando estas trabéculas se seccionan se ven como cordones anastomosados cuyo espesor puede ser de una célula o más, según el plano del corte. Los **sinusoides** aparecen como regiones claras entre los cordones celulares; esto se ve mejor en la microfotografía de abajo *(asteriscos)*.

En esta imagen también hay un **espacio portal**, que es un tabique de tejido conjuntivo que contiene ramas de la arteria hepática *(HA)* y de la vena porta *(PV)*, conductos biliares *(BD)*, vasos linfáticos y nervios. La arteria y la vena, junto con el conducto biliar, se conocen colectivamente como **tríada portal**.

Las ramas de la arteria hepática y de la vena porta son fáciles de identificar porque están relacionadas entre sí dentro del tejido conjuntivo que las rodea en el espacio portal. La vena característicamente tiene paredes delgadas, mientras que la arteria que la acompaña es de menor calibre y tiene una pared más gruesa. Las **vías biliares** están formadas por un epitelio simple cilíndrico o cúbico, según el calibre del conducto. En el espacio portal pueden descubrirse imágenes múltiples de vasos sanguíneos y conductos biliares debido a que tienen ramificaciones o salen del plano del corte y luego retornan a él.

Los vasos a través de los cuales la sangre abandona el hígado son las venas hepáticas. Se identifican con facilidad porque viajan solas (cuadrado de la izquierda) y están rodeadas de una cantidad apreciable de tejido conjuntivo *(CT)*. Si hay más de una vena dentro de este tejido conjuntivo, pero no se ven ni arterias ni conductos biliares, el segundo vaso también será una vena hepática. Éste es el caso en la imagen presentada en el **cuadrado de la izquierda**, donde justo arriba y a la derecha de la vena hepática de tamaño mayor *(HV)* aparece la silueta de una vena hepática más pequeña.

Lobulillo clásico, hígado, ser humano, H-E, 160 ×.

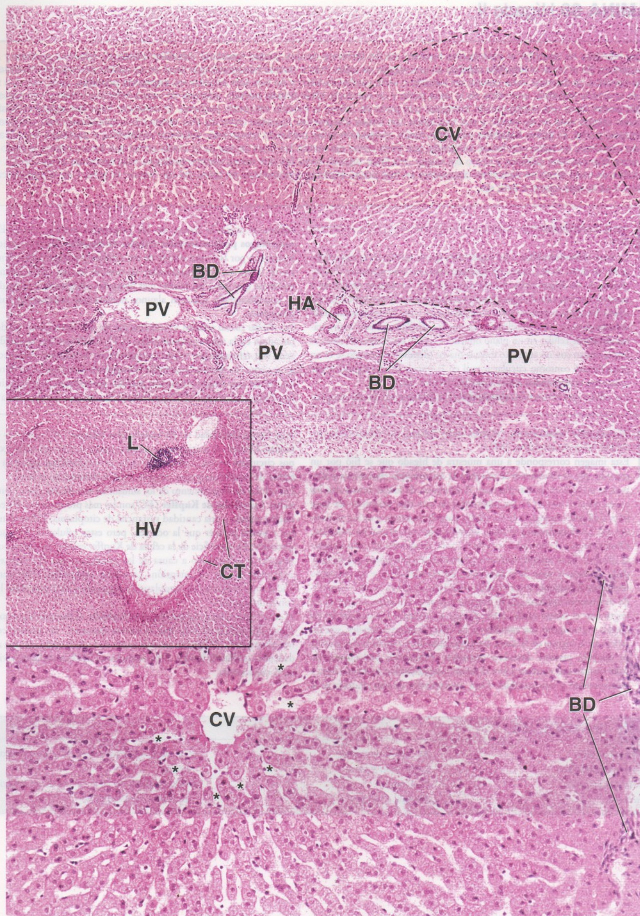
Las **venas centrolobulillares** *(CV)* son las raicillas más distales de las venas hepáticas y, al igual que ellas, también están solas. Sus características distintivas son los sinusoides que perforan su pared y la escasez de tejido conjuntivo a su alrededor. Estas características se ven mucho mejor en la Lámina 66 de este atlas.

Para definir los límites de un lobulillo hepático conviene examinar las imágenes con poco aumento. Un lobulillo se identifica mejor cuando se corta en sentido transversal. En este caso, la vena centrolobulillar aparece como una silueta circular y los hepatocitos se ven agrupados en cordones que irradian desde ella. Uno de estos lobulillos está delimitado por una *línea de puntos* en la microfotografía de arriba.

Los límites del lobulillo están definidos en parte por el espacio portal. En otras direcciones las trabéculas del lobulillo no parece que tengan un límite; es decir que dan la impresión de estar fusionadas con las trabéculas de lobulillos contiguos. Sin embargo, las dimensiones lobulillares pueden calcularse con el trazado de un círculo en el que la vena centrolobulillar coincida con el centro y que incorpore las trabéculas radiales hasta donde haya un espacio portal. Si el lobulillo se ha seccionado en sentido transversal, el límite radial se establece por la ubicación de un espacio portal o más, como lo indican los conductos biliares *(BD)* en esta microfotografía.

REFERENCIAS

BD, conducto biliar
CT, tejido conjuntivo
CV, vena centrolobulillar
HA, rama de la arteria hepática
HV, vena hepática
L, nódulo linfático
PV, rama de la vena porta
asteriscos (microfotografía de abajo), sinusoides
línea de puntos (microfotografía de arriba), límites aproximados de un lobulillo clásico


CV
BD
HA
PV
PV
PV
BD
L
HV
CT
CV
BD
*

• LÁMINA 66 Hígado II

Hay tres maneras de describir el parénquima hepático en los términos de una unidad funcional: *lobulillos "clásicos"*, *lobulillos portales* y *ácinos hepáticos*. En el corte el **lobulillo clásico** es una región de tejido más o menos hexagonal que tiene en su centro una vénula tributaria de la vena hepática (la llamada vena central del lobulillo o vena centrolobulillar) y en sus seis ángulos los **espacios portales**, cada uno con una rama de la arteria hepática, una rama de la vena porta y un conducto biliar (**tríada portal**), además de vasos linfáticos y filetes nerviosos. El **lobulillo portal** tiene una configuración triangular que pone de relieve la función secretora exocrina. El conducto biliar del espacio portal de un lobulillo clásico está en su centro y sus tres lados son líneas imaginarias trazadas entre las tres venas centrolobulillares más cercanas a este espacio portal. El **ácino hepático** provee la mejor correlación entre perfusión sanguínea, actividad metabólica y patología hepática. El ácino es una masa de tejido con forma romboidal que tiene como eje menor las finas ramas de la tríada portal que transcurren a lo largo del límite entre dos lobulillos clásicos y como eje mayor una línea trazada entre las dos venas centrolobulillares más cercanas al eje menor. Los hepatocitos en cada ácino se describen dispuestos en tres zonas elípticas concéntricas en torno del eje menor: la zona 1 es la más cercana y la zona 3 es la más lejana a este eje.

Vena centrolobulillar, hígado, ser humano, H-E, 500 ×; detalle 800 ×.

La **vena centrolobulillar** y los hepatocitos que la rodean en la microfotografía de abajo de la Lámina 65 aparecen aquí con más aumento. El citoplasma de los **hepatocitos** de esta muestra tiene un aspecto espumoso a causa de la extracción del glucógeno y los lípidos durante la preparación del tejido. En algunos sitios se disciernen los límites entre los hepatocitos individuales pero no entre las células en las que la cuchilla ha pasado justo a través del límite celular en un plano oblicuo. Cuando los límites celulares se inspeccionan con un aumento todavía mayor (**detalle**), a menudo se ve un pequeñísimo contorno circular u oval en la mitad de su longitud. Estos contornos corresponden a los canalículos biliares *(BC)*.

Las células que revisten los **sinusoides** *(S)* exhiben poco detalle citoplasmático, si acaso lo hacen, en los preparados teñidos con H-E. Los **macrófagos perisinusoidales (células de Kupffer** *[KC]*) en general se reconocen por la forma ovoide de sus núcleos y porque sobresalen dentro de la luz. La célula endotelial, en cambio, es una célula aplanada o escamosa que posee un núcleo más pequeño, adelgazado o alargado. En la microfotografía aparecen algunos núcleos que concuerdan con esta descripción.

Las *flechas curvas* señalan la terminación de dos sinusoides y su desembocadura en la vena centrolobulillar *(CV)*. Obsérvese que la pared de la vena está reforzada por tejido conjuntivo, en su mayoría colágeno, que se ve como un material eosinófilo homogéneo *(asteriscos)*. Los fibroblastos *(F)* de este tejido conjuntivo pueden identificarse y distinguirse de las células endoteliales *(EN)* que revisten la superficie luminal de la vena.

Sinusoides vasculares, hígado, rata, fijación en glutaraldehído-osmio, azul de toluidina, 900 ×.

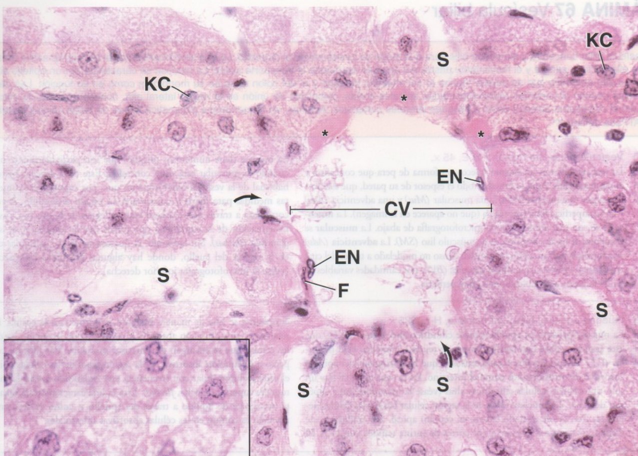
Esta imagen corresponde a una muestra de hígado que se fijó por un método que normalmente se usa para la microscopia electrónica y después se incluyó en resinas plásticas. A diferencia de lo que ocurre con los cortes teñidos con H-E, los preparados de este tipo permiten ver muy bien el detalle citológico de las células parenquimatosas y de los sinusoides *(S)*. Los **hepatocitos** se tiñen intensamente con el azul de toluidina. Obsérvese que el citoplasma contiene masas irregulares de color magenta *(flechas)*. Estas aglomeraciones corresponden a glucógeno que ha quedado retenido a causa de la fijación en glutaraldehído y se ha coloreado metacromáticamente con el azul de toluidina. También se han conservado inclusiones lipídicas *(L)* de diversos tamaños, las cuales se tiñeron de negro con el osmio usado como fijador secundario. Las cantidades de lípidos y glucógeno son variables y, en circunstancias normales, son un reflejo de la ingesta en la dieta. La inspección del citoplasma hepatocítico también permite descubrir pequeños corpúsculos puntiformes de color oscuro que resaltan sobre el fondo citoplasmático azul más claro y corresponden a mitocondrias. Otra característica de esta muestra es la muy buena visibilidad de los **canalículos biliares** *(BC)* entre los hepatocitos. Cuando se seccionan en sentido transversal se ven como contornos circulares vacíos y cuando el corte es longitudinal aparecen en la forma de canales alargados (ángulo inferior derecho de la foto).

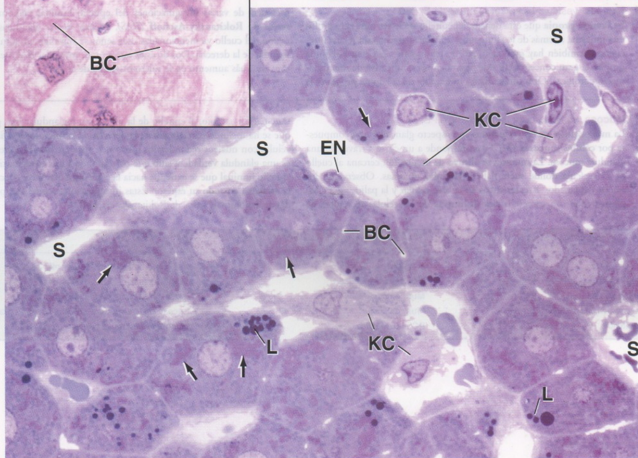
Las células de revestimiento de los sinusoides son de dos tipos bien definidos. Las **células de Kupffer** *(KC)* son las más prominentes. Poseen un núcleo grande y una cantidad sustancial de citoplasma. Sobresalen en la luz y puede parecer que la ocluyen, pero estas células no bloquean el sinusoide. La superficie de la célula de Kupffer exhibe un contorno muy irregular o anfractuoso a causa de las prolongaciones abundantes que aumentan mucho su extensión. La **célula endotelial** *(EN)* tiene un núcleo más pequeño, un citoplasma adelgazado y una superficie lisa de contorno regular.

El tercer tipo celular del parénquima hepático, el llamado lipocito perisinusoidal (célula de Ito), que es menos frecuente, no aparece en esta microfotografía. El lipocito se vería como una célula clara con una abundancia de gotitas de lípidos. Estas inclusiones lipídicas contienen vitamina A almacenada.

REFERENCIAS

BC, canalículo biliar
CV, vena centrolobulillar
EN, célula endotelial
F, fibroblasto
KC, célula de Kupffer
L, inclusión lipídica
S, sinusoide
flechas, glucógeno
asteriscos, tejido conjuntivo de la vena centrolobulillar
flechas curvas, desembocadura de un sinusoide en la vena centrolobulillar


KC
S
KC
*
*
*
EN
CV
EN
F
S
S
S
S
S
BC


S
KC
EN
S
BC
S
L
KC
S
L

• LÁMINA 67 Vesícula biliar

La vesícula biliar concentra y almacena bilis para que luego se pueda enviar al duodeno. La bilis se concentra por el transporte activo de sales desde ella hacia la sangre y el movimiento pasivo del agua en respuesta al transporte salino. La mucosa se caracteriza por un epitelio simple cilíndrico alto absortivo que se parece mucho al del intestino delgado y al del colon tanto en su morfología como en su función. Las células epiteliales poseen abundantes microvellosidades apicales cortas, complejos de unión en la región lateral alta, concentraciones de mitocondrias en el citoplasma apical y basal y pliegues laterales complejos. Además, en la membrana plasmática lateral de estas células epiteliales hay ATPasa de Na^{+}-K^{+}.



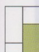
Vesícula biliar, ser humano, H-E, 45 ×.
La vesícula biliar es un órgano hueco con forma de pera que concentra y almacena la bilis. Aquí se muestra todo el espesor de su pared, que está formada por una mucosa *(Muc)*, una muscular *(Mus)* y una adventicia *(Adv)* y en su superficie libre una serosa (que no aparece en la imagen). La **mucosa** se ve con más aumento en la microfotografía de abajo. La **muscular** se compone de haces entrelazados de músculo liso *(SM)*. La **adventicia** *(Adv)* está formada por un tejido conjuntivo denso no modelado a través del cual transcurren los vasos sanguíneos mayores *(BV)* y por cantidades variables de tejido adiposo *(AT)* ubicado más en la periferia. La mucosa tiene numerosos pliegues que son particularmente notables cuando la muscular está muy contraída. Éste es el aspecto histológico habitual de la vesícula biliar a menos que, por supuesto, se tomen ciertas medidas para fijarla y conservarla en estado distendido. A veces, el corte pasa a través de un receso entre pliegues de la mucosa, o sea una invaginación de la superficie, que puede dar la impresión de ser una glándula *(flechas)*. Sin embargo, la mucosa no posee glándulas excepto en la región del cuello, donde hay algunas glándulas mucosecretoras (véase la microfotografía inferior derecha).



Mucosa, vesícula biliar, ser humano, H-E, 325 ×.
La mucosa consiste en epitelio simple cilíndrico alto absortivo *(Ep)* que está apoyado sobre una lámina propia de tejido conjuntivo laxo irregular *(CT)*. El epitelio posee características que lo distinguen del epitelio absortivo de otros órganos como el intestino. En la capa epitelial hay un solo tipo celular: células cilíndricas altas (véase la microfotografía superior derecha). Los núcleos están en la región celular basal y las células tienen un fino borde estriado (ribete en cepillo) apical. Sin embargo, este último no siempre es obvio en los cortes de rutina teñidos con H-E. El citoplasma se tiñe de manera bastante uniforme con la eosina. Esto se relaciona con su función absortiva y contrasta con la tinción basófila de las células que se encargan de sintetizar proteínas. Por último, con respecto a su función absortiva, en la región basal de las células epiteliales el espacio intercelular con frecuencia está expandido (véase la microfotografía superior derecha, *flechas*). Ésta es una característica asociada con el transporte de líquido a través del epitelio y, como ya se mencionó, también es común en las células absortivas intestinales.



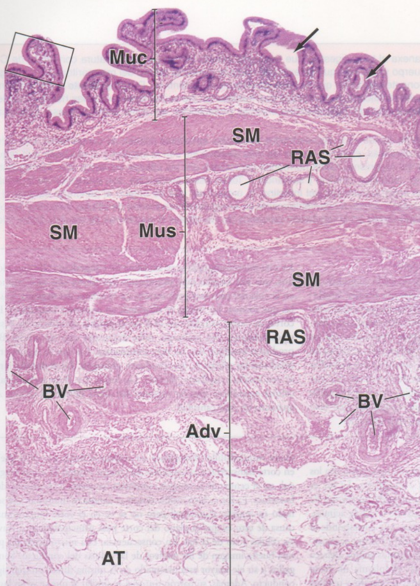
Mucosa, vesícula biliar, ser humano, H-E, 550 ×.
La **lámina propia** que está debajo del epitelio suele ser muy celular. En esta muestra, además de los linfocitos *(L)*, que aparecen con relativa frecuencia, también hay gran cantidad de plasmocitos *(PC)* en la lámina propia (la gran concentración de plasmocitos es indicativa de una inflamación crónica). Otra característica destacable de la lámina propia es la presencia de varias invaginaciones del epitelio luminal, denominadas **senos de Rokitansky-Aschoff** *(RAS)*, además de las glándulas de la región del cuello ya mencionadas. Los senos se ven bien en la microfotografía de la derecha. Dos de estas estructuras, rotuladas RAS, se muestran con más aumento en la microfotografía de abajo.



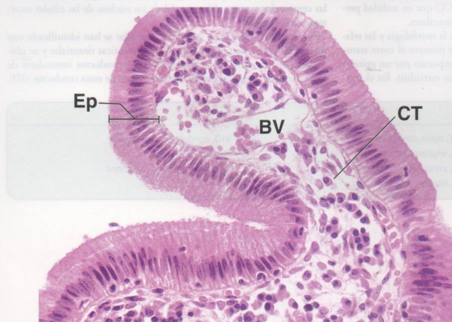
Mucosa, vesícula biliar, ser humano, H-E, 550 ×.
La más pequeña de las estructuras con aspecto glandular está compuesta por **células mucosas** *(MC)* y corresponde a un corte a través de una glándula mucosa. La muestra se obtuvo de una región cercana al cuello de la vesícula donde suele haber glándulas mucosas. Obsérvense los núcleos aplanados característicos en la base celular y la palidez del citoplasma, que son características distintivas de las células secretoras de mucina. En cambio, el epitelio de la silueta seudoglandular más grande que se ha incluido parcialmente a la derecha de la microfotografía tiene células con núcleos redondeados u ovoides. Esta estructura epitelial no es una glándula verdadera sino que corresponde a una invaginación del epitelio luminal que se extiende hacia la capa muscular y con frecuencia la atraviesa en todo su espesor. Estas invaginaciones epiteliales profundas se denominan senos de Rokitansky-Aschoff.

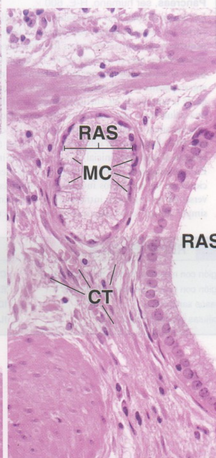
REFERENCIAS

Adv, adventicia
AT, tejido adiposo
BV, vaso sanguíneo
CT, tejido conjuntivo, lámina propia
Ep, epitelio
L, linfocitos
MC, células mucosas
Muc, mucosa
Mus, muscular
PC, plasmocitos
RAS, seno de Rokitansky-Aschoff
SM, músculo liso
flechas: microfotografía superior izquierda, receso de la superficie luminal; microfotografía superior derecha, espacio intercelular


Muc
SM
RAS
SM
Mus
SM
RAS
BV
BV
Adv
AT


L
PC


Ep
BV
CT


RAS
MC
RAS
CT

• LÁMINA 68 Páncreas

El páncreas es una glándula extramural alargada anexa al tubo digestivo que tiene una cabeza alojada en la curvatura con forma de C del duodeno, un cuerpo que cruza la línea media del cuerpo y una cola que se extiende hacia la izquierda dentro del retroperitoneo. Es una glándula mixta con un componente exocrino y un componente endocrino que poseen características distintivas. El **componente exocrino** consiste en una glándula tubuloacinosa compuesta y una red ramificada de conductos que transportan las secreciones exocrinas hasta el duodeno. Estas secreciones contienen principalmente las formas inactivas de poderosas enzimas proteolíticas, así como amilasa, lipasa, nucleasas y electrolitos, en particular HCO_3^-.

El **componente endocrino** está aislado en la forma de islotes muy vascularizados de células epiteliales (islotes de Langerhans). Las células insulares secretan varias hormonas polipeptídicas y proteicas, entre las cuales las más destacadas son la insulina y el glucagón que regulan el metabolismo de la glucosa en los demás tejidos del organismo. Otras hormonas secretadas por las células insulares son: somatostatina, polipéptido pancreático, péptido intestinal vasoactivo, secretina, motilina y sustancia P. Todas estas sustancias, con excepción de la insulina, también son secretadas por la población de células enteroendocrinas del intestino, el órgano del que se originó el páncreas durante el desarrollo embrionario. Mientras que la insulina y el glucagón actúan fundamentalmente en la regulación endocrina de células distantes, las otras hormonas (y el glucagón) desempeñan funciones importantes en la regulación paracrina de las células B secretoras de insulina de los islotes pancreáticos.

Páncreas, ser humano, H-E, 160 ×; detalle 360 ×.

El páncreas está rodeado por una delicada cápsula de tejido conjuntivo de densidad moderada. De esta cápsula parten tabiques que dividen la glándula en lobulillos, uno de los cuales aparece aquí rodeado por tejido conjuntivo *(CT)*. Los vasos sanguíneos de mayor calibre *(BV)* transcurren dentro de los tabiques conjuntivos; los nervios también transcurren por los tabiques, pero se ven con poca frecuencia. Dentro del lobulillo se hallan los numerosos ácinos del componente exocrino, un conducto intralobulillar *(InD)*, conductos intercalares (que no son fáciles de identificar con este aumento escaso) e islotes de Langerhans *(IL)*. También dentro del lobulillo hay vasos sanguíneos de pequeño calibre y tejido conjuntivo que sirve como estroma para los elementos parenquimatosos de la glándula.

En esta microfotografía se ve un islote de Langerhans *(IL)* entre los ácinos, que son mucho más abundantes (los islotes son muy numerosos en la cola del páncreas pero escasos en la cabeza del órgano). Las células que forman los islotes se disponen en cordones irregulares. En los cortes de rutina teñidos con H-E no es posible identificar los distintos tipos celulares. Sin embargo, debe destacarse que las células B, que producen insulina, son las más abundantes. Las que le siguen en cantidad son las células A, que producen glucagón. En el **detalle** también se ven muchos capilares *(flechas)*. Las letras *A* y *B* no están señalando células específicas sino las regiones del islote donde las células A y B aparecen en más cantidad.

Páncreas, ser humano, H-E, 600 ×.

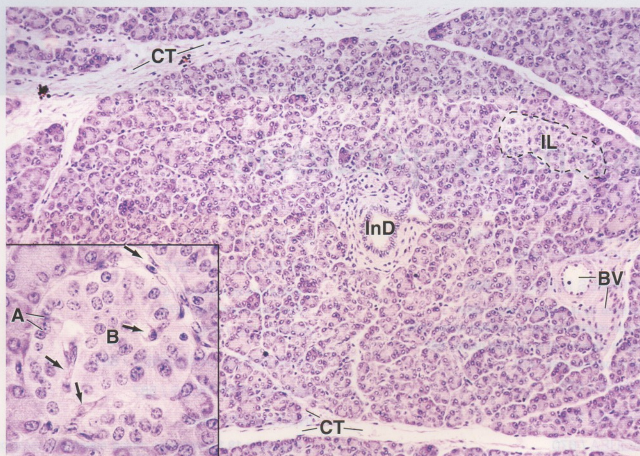
Los ácinos del páncreas están formados por células de tipo seroso. En los cortes los ácinos exhiben contornos circulares e irregulares. La luz es pequeña y sólo en ciertos cortes fortuitos queda incluida *(asteriscos)*. Es característico que el núcleo esté en la región basal de la célula acinosa. Junto al núcleo hay una región de basofilia intensa que corresponde al ergastoplasma *(Er)*, el reflejo microscópico óptico del RER que se encarga de la síntesis de las enzimas pancreáticas. En algunos ácinos aparece una célula más clara de ubicación central cuyo citoplasma no tiene características tintoriales particulares en los cortes de parafina teñidos con H-E. Éstas son las células centroacinosas *(CC)* que en realidad pertenecen al segmento inicial de los conductos intercalares.

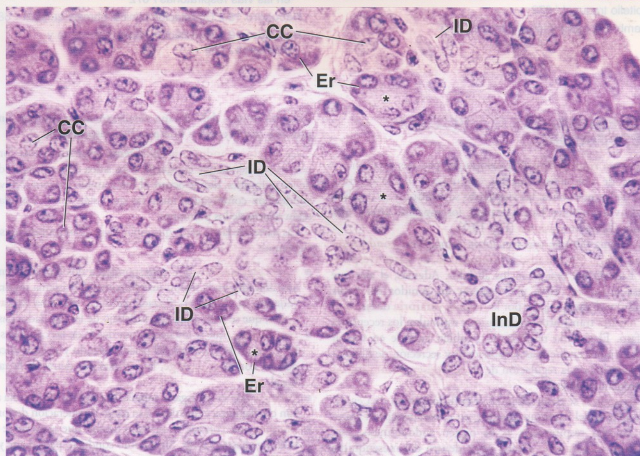
En esta imagen se ilustran particularmente bien la morfología y las relaciones de los conductos intercalares. Obsérvese primero el corte transversal de un conducto intralobulillar *(InD)* compuesto por un epitelio simple cúbico (en el páncreas no hay conductos estriados). En el conducto intralobulillar desemboca un conducto intercalar *(ID)* que se ve en corte transversal a la izquierda del campo y luego en corte longitudinal, en el centro de la imagen, conforme se acerca a su sitio de desembocadura. La luz es bien visible donde el conducto intercalar está seccionado en sentido transversal pero no se ve en el corte longitudinal. La causa de esto es que el plano del corte pasa principalmente a través de las células y no de la luz. En consecuencia, esta microfotografía provee una buena imagen de los núcleos de las células del conducto. Son alargados y su eje mayor está orientado en la misma dirección que sigue el conducto. Además, su patrón tintorial es similar al que se ve en las células centroacinosas pero diferente del de los núcleos de las células secretoras de los ácinos.

Una vez que las células del conducto intercalar se han identificado con seguridad en una parte del corte, sus características tintoriales y su ubicación pueden utilizarse para identificar los conductos intercalares de otras partes del lobulillo. Aquí se señalan varios de estos conductos *(ID)*.

REFERENCIAS

A, región con más abundancia de células A
B, región con más abundancia de células B
BV, vasos sanguíneos
CC, células centroacinosas
CT, tejido conjuntivo
Er, ergastoplasma
ID, conductos intercalares
IL, islotes de Langerhans
InD, conducto intralobulillar
flechas, capilares
asteriscos, luz de los ácinos


CT
IL
InD
BV
A
B
CT


CC
ID
Er
*
CC
ID
*
ID
InD
*
Er

capítulo 19

Sistema respiratorio

GENERALIDADES DEL SISTEMA RESPIRATORIO

El **sistema respiratorio** está compuesto por dos pulmones y una serie de vías aéreas que los comunican con el exterior. Dentro de los pulmones, las vías aéreas se ramifican en conductos cada vez menores hasta alcanzar los espacios aéreos más pequeños, llamados **alvéolos** (Fig. 19.1).

Este sistema cumple tres funciones principales: **conducción del aire**, **filtración del aire** e **intercambio de gases (respiración)**. Esta última ocurre en los alvéolos. Además, el aire que atraviesa la **laringe** sirve para generar los sonidos del habla (fonación) y el aire que pasa por la **mucosa olfatoria** de las **cavidades nasales** transporta partículas que estimulan los receptores del olfato. El sistema respiratorio también cumple en menor grado funciones endocrinas (producción y secreción de hormonas) y participa en la regulación de las **respuestas inmunitarias** a los antígenos inhalados.

Los **pulmones** se desarrollan en el embrión como una evaginación ventral del intestino anterior; en consecuencia, el epitelio de las vías respiratorias es de origen endodérmico. Este **divertículo respiratorio** inicial crece dentro del mesénquima torácico. Los cartílagos bronquiales, el músculo liso y los otros elementos del tejido conjuntivo derivan del mesénquima torácico.

Las vías aéreas del sistema respiratorio se dividen en una porción conductora y una porción respiratoria.

La **porción conductora** del sistema respiratorio está formada por las vías aéreas que conducen a los sitios de respiración dentro de los pulmones, donde ocurre el intercambio gaseoso. Las vías de conducción comprenden tanto las que están fuera como las que están dentro de los pulmones.

Las partes de la vía aérea que están fuera de los pulmones son las siguientes:

- **Cavidades nasales**, que corresponden a dos espacios llenos de aire ubicados en la región más proximal del sistema respiratorio (durante la espiración forzada también participa la **cavidad bucal**, que se halla situada por debajo de las cavidades nasales).
- **Nasofaringe**, que se encuentra por detrás de las cavidades nasales y por arriba del nivel del paladar blando y se comunica, por debajo, con la **orofaringe**, la cual está por detrás de la cavidad bucal.
- **Laringe**, que es un órgano tubular hueco provisto de una armazón cartilaginosa y que tiene a su cargo la generación de sonidos.
- **Tráquea**, que consiste en un tubo flexible que se extiende desde la laringe hasta el tórax. Sirve como conducto para el aire y en el mediastino se bifurca en un par de bronquios principales.
- **Bronquios principales (primarios)**, que se introducen en ambos pulmones a través del hilio.

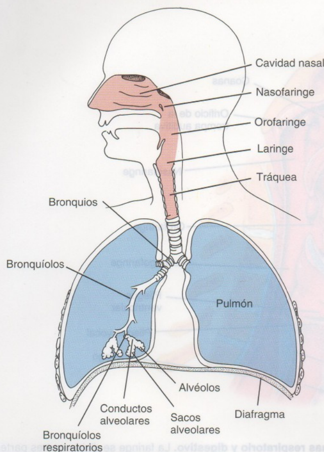


FIGURA 19.1 • **Diagrama de las vías respiratorias.** Las cavidades nasales, la nasofaringe, la orofaringe, la laringe, la tráquea, los bronquios y los bronquíolos forman la porción conductora de las vías aéreas. El intercambio gaseoso ocurre en la porción respiratoria, que está compuesta por los bronquíolos respiratorios, los conductos alveolares, los sacos alveolares y los alvéolos (basado en Boileau G. A Method of Anatomy. Baltimore: Williams & Wilkins; 1980).

Dentro de los pulmones, los **bronquios principales**, también llamados **bronquios fuente**, sufren una ramificación extensa para finalmente dar origen a los **bronquíolos** de distribución. Los bronquíolos son la parte final de la porción conductora. En conjunto, los bronquios intrapulmonares y los bronquíolos forman el **árbol bronquial**.

La **porción respiratoria** es la parte de la vía aérea en la cual se produce el intercambio gaseoso. En forma secuencial comprende las estructuras siguientes:

- **Bronquíolos respiratorios**, que participan tanto en la conducción del aire como en el intercambio gaseoso.
- **Conductos alveolares**, que corresponden a vías aéreas alargadas cuya pared está formada exclusivamente por alvéolos.
- **Sacos alveolares**, que son espacios formados por cúmulos de alvéolos.
- **Alvéolos**, que constituyen los sitios primarios de intercambio gaseoso.

Los **vasos sanguíneos** entran en los pulmones junto con los bronquios. Las arterias se ramifican en vasos más pequeños mientras siguen el árbol bronquial dentro del parénquima pulmonar. Los capilares establecen un contacto estrecho con las unidades respiratorias terminales, o sea los alvéolos. Esta relación íntima entre los espacios aéreos alveolares y los capilares pulmonares es el fundamento estructural para el intercambio de gases dentro de los pulmones. Las características esenciales de la irrigación sanguínea pulmonar se describen en la página 687.

El aire que pasa a través de las vías aéreas tiene que ser acondicionado antes de que alcance las unidades respiratorias terminales.

El **acondicionamiento** del aire ocurre en la **porción conductora del sistema respiratorio** y comprende el calentamiento, la humectación y la eliminación de partículas. Las **secreciones mucosas y serosas** desempeñan un papel muy importante en el proceso de acondicionamiento. Estas secreciones humedecen el aire y también atrapan las partículas que han conseguido eludir los gruesos pelos cortos especiales, llamados vibrisas, que hay en las cavidades nasales. El moco, aumentado por estas secreciones serosas, también impide la deshidratación del epitelio subyacente por el aire en movimiento. Casi toda la superficie luminal de las vías de conducción está cubierta por moco que es producido en forma continua por las células caliciformes y las glándulas mucosecretoras de las paredes de estas vías. El moco y las demás secreciones son desplazados hacia la faringe por medio de los movimientos de barrido coordinados de los cilios y luego normalmente se degluten.

CAVIDADES NASALES

Las **cavidades nasales** son fosas o cámaras pares separadas por un tabique óseo y cartilaginoso. Estas cavidades son espacios alargados provistos de una base amplia que se apoya sobre los paladares duro y blando y un vértice estrecho que apunta hacia la fosa craneal anterior. El esqueleto de las cavidades nasales está formado por huesos y cartílagos; la mayor parte se encuentra dentro de la cabeza ósea excepto los de la pequeña región anterior, que están en la **nariz**. Cada cavidad está comunicada por delante con el exterior a través de las **narinas** (orificios del vestíbulo de la nariz), por detrás con la nasofaringe a través de las **coanas** y lateralmente con los **senos paranasales** y el **conducto nasolagrimal**, que transporta lágrimas desde el ojo hacia la cavidad nasal (Fig. 19.2). Las cavidades nasales están divididas en tres regiones:

- **Vestíbulo nasal**, que es un espacio dilatado de la cavidad nasal que se halla justo por dentro de las narinas y está tapizado por piel.
- **Región respiratoria**, que es la parte más extensa (los dos tercios inferiores) de las cavidades nasales y está tapizada por la mucosa respiratoria.
- **Región olfatoria**, que se encuentra en el vértice (el tercio superior) de cada cavidad nasal y está tapizada por una mucosa especializada, la mucosa olfatoria.

Vestíbulo de la cavidad nasal

El **vestíbulo nasal** es una parte de la nariz y está comunicado por delante con el exterior. Posee un revestimiento de epitelio estratificado plano que es una continuación de la epidermis de la piel de la cara y contiene una cantidad variable de pelos rígidos (vibrisas) que atrapan partículas grandes antes de que sean transportadas por la corriente de aire al resto de la cavidad. También hay glándulas sebáceas y su secreción ayuda a atrapar el material particulado. Hacia atrás, donde termina el vestíbulo, el epitelio estratificado plano se

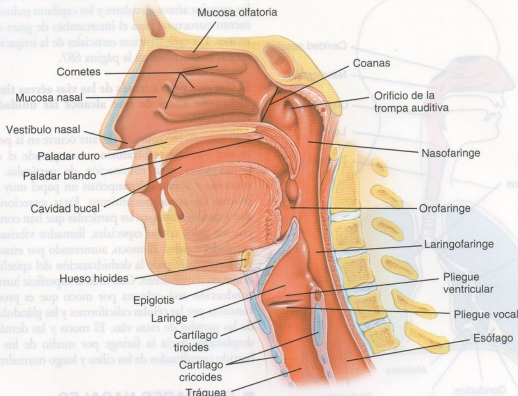


FIGURA 19.2 • Diagrama de la relación de la faringe con los sistemas respiratorio y digestivo. La faringe se divide en tres partes: nasofaringe, orofaringe y laringofaringe. Está situada detrás de las cavidades nasales, de la cavidad bucal y de la laringe y se extiende caudalmente hasta el comienzo del esófago. La faringe es compartida por los sistemas respiratorio y digestivo. Este corte sagital también hemisecciona los cartílagos grandes que forman el esqueleto de la laringe (es decir, la epiglotis y los cartílagos tiroides y cricoides). Obsérvense los pliegues ventricular y vocal en la región media de la laringe, más o menos a la altura del cartílago tiroides. Esta parte de la laringe tiene a su cargo la generación de sonidos por la vibración audible de los pliegues vocales.

adelgaza y sufre una transición hasta convertirse en el epitelio seudoestratificado cilíndrico que caracteriza la región respiratoria. En este sitio no hay glándulas sebáceas.

Región respiratoria de la cavidad nasal

La **región respiratoria** forma la mayor parte del volumen de las cavidades nasales. Está tapizada por una **mucosa respiratoria** que tiene epitelio seudoestratificado cilíndrico ciliado en su superficie. La lámina propia subyacente se adhiere con firmeza al periostio del hueso contiguo y al pericondrio del cartílago contiguo.

La pared medial de la región respiratoria de cada cavidad **(tabique nasal)** es lisa pero las paredes laterales son irregulares porque tienen repliegues con forma de crestas llamados **cornetes nasales**. Los cornetes dividen cada cavidad nasal en espacios aéreos separados y desempeñan una función doble. Aumentan la extensión de la superficie de la mucosa respiratoria y causan turbulencia en el flujo aéreo para permitir un acondicionamiento más eficaz del aire inspirado.

El **epitelio seudoestratificado cilíndrico ciliado** de la mucosa respiratoria está compuesto por cinco tipos celulares:

- **Células ciliadas**, que son células cilíndricas altas con cilios que se proyectan dentro del moco que cubre la superficie del epitelio.
- **Células caliciformes**, que sintetizan y secretan moco.
- **Células en cepillo**, que es una designación general para las células de las vías respiratorias que poseen microvellosidades romas cortas.
- **Células de gránulos pequeños (células de Kulchitsky)**, que se parecen a las células basales pero tienen gránulos de secreción. Son células endocrinas del sistema APUD.
- **Células basales**, que son células madre de las que derivan los otros tipos celulares.

El epitelio de la región respiratoria de la cavidad nasal en esencia es el mismo que el que tapiza la mayor parte de las vías aéreas que siguen a continuación. Como se prefiere estudiar e inspeccionar el epitelio traqueal en lugar del de la cavidad nasal, los tipos celulares que se acaban de mencionar se comentan en la sección sobre la tráquea (p. 672).

La mucosa de la región respiratoria calienta, humedece y filtra el aire inspirado.

La **lámina propia** de la mucosa respiratoria posee una red vascular extensa que contiene un juego complejo de asas capilares. La disposición de los vasos permite que el aire inhalado se caliente por la sangre que fluye a través de la parte del asa más cercana a la superficie. Los capilares ubicados cerca de la superficie están dispuestos en hileras; la sangre fluye perpendicular al flujo de

aire, de modo semejante a como se encontraría en un sistema mecánico de intercambio de calor. **Estos mismos vasos pueden dilatarse y trasudar líquido durante las reacciones alérgicas o las infecciones virales como la coriza (resfriado común). Entonces la lámina propia se distiende por acumulación de líquido y la membrana mucosa adquiere una tumefacción pronunciada con la consiguiente restricción en el paso del aire, lo cual dificulta la respiración.** La lámina propia también contiene glándulas mucosas, muchas con semilunas serosas. Sus secreciones suplementan las de las células caliciformes que hay en el epitelio seudoestratificado cilíndrico de revestimiento.

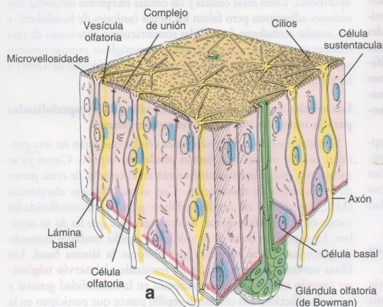
Al aumentar la extensión de la superficie de la mucosa, los **cornetes nasales** aumentan la eficacia con que se calienta el aire inspirado. Los cornetes también aumentan la eficacia de la filtración del aire inspirado a través del proceso de **precipitación turbulenta**. La corriente de aire es dividida en remolinos por los cornetes. Las partículas suspendidas en la corriente de aire son expulsadas del chorro y se adhieren a la pared cubierta de moco de la cavidad nasal. Las partículas atrapadas en esta capa de moco son transportadas hacia la faringe por medio de los movimientos de barrido coordinados de los cilios y luego se degluten.

Región olfatoria de la cavidad nasal

La **región olfatoria** está situada en parte del techo de cada cavidad nasal y, en una extensión variable, en las paredes lateral y medial contiguas. Está tapizada por una **mucosa olfatoria** especializada. En el tejido vivo esta mucosa se distingue por su color pardo amarillento leve causado por pigmento en el **epitelio olfatorio** y las **glándulas olfatorias** asociadas. En los seres humanos la extensión total de la mucosa olfatoria es de sólo unos 10 cm^2; en los animales con un sentido del olfato agudo la superficie cubierta por la mucosa olfatoria es mucho mayor. Por ejemplo, en ciertas razas de perros es mayor que 150 cm^2.

La lámina propia de la mucosa olfatoria está en contigüidad directa con el periostio del hueso subyacente (Lámina 69, p. 688). Este tejido conjuntivo contiene una abundancia de vasos sanguíneos y linfáticos, nervios olfatorios amielínicos, nervios mielínicos y glándulas olfatorias.

El epitelio olfatorio, al igual que el epitelio de la región respiratoria, también es seudoestratificado pero contiene tipos celulares muy diferentes. Además, carece de células caliciformes (Fig. 19.3 y Lámina 69, p. 688).



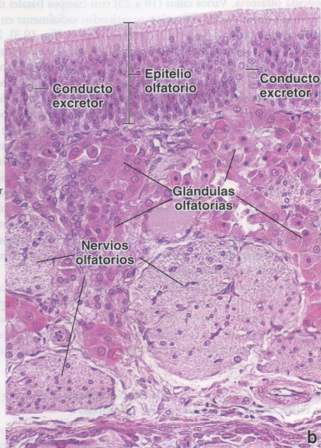


FIGURA 19.3 • Mucosa olfatoria de la cavidad nasal. a. En este diagrama se ilustran los tres tipos celulares principales del epitelio olfatorio: la célula olfatoria, la célula de sostén (sustentacular) y la célula basal. La célula olfatoria es la célula receptora; posee una expansión apical, la vesícula olfatoria, desde la cual se extienden cilios largos inmóviles. Desde su superficie basal emite un axón hacia el tejido conjuntivo que se reúne con los axones de otras células olfatorias para formar un nervio olfatorio. Las células basales son pequeñas y cúbicas y están restringidas en la parte basal del epitelio. En cambio, las células de sostén son cilíndricas y se extienden por todo el espesor del epitelio; sus núcleos están ubicados en la región apical de las células. Obsérvese la glándula olfatoria (de Bowman) y su conducto excretor que se abre en la superficie de la mucosa. **b.** Microfotografía de la mucosa olfatoria. El epitelio olfatorio exhibe núcleos en la mayor parte de su espesor, pero los tipos celulares individuales a los que pertenecen no se pueden distinguir. El tejido conjuntivo subyacente está ocupado en gran parte por una abundancia de glándulas olfatorias (de Bowman), nervios olfatorios y vasos sanguíneos. Obsérvese que los conductos excretores de las glándulas olfatorias se extienden desde el adenómero glandular hasta la superficie epitelial. 240 ×.

El **epitelio olfatorio** está compuesto por los siguientes tipos celulares:

- **Células receptoras olfatorias**, que son neuronas bipolares que ocupan todo el espesor del epitelio y entran en el sistema nervioso central.
- **Células de sostén**, también llamadas **células sustentaculares**, que son células cilíndricas semejantes a las células neuróglicas y proveen sostén mecánico y metabólico a las células receptoras olfatorias. Sintetizan y secretan proteínas fijadoras de sustancias odoríferas.
- **Células basales**, que son células madre a partir de las cuales se diferencian las nuevas células receptoras olfatorias y las células sustentaculares.
- **Células en cepillo**, que corresponden al mismo tipo celular que aparece en el epitelio de otras partes de la vía aérea.

Las células receptoras olfatorias son neuronas bipolares que poseen una prolongación apical con cilios.

El polo apical (luminal) de cada **célula receptora olfatoria** tiene una sola **prolongación dendrítica** que se proyecta por arriba de la superficie epitelial en la forma de una estructura bulbosa llamada **vesícula olfatoria**. Varios cilios (10 a 23) con cuerpos basales típicos surgen de la vesícula olfatoria y se extienden radialmente en un plano paralelo al de la superficie epitelial (véase la Fig. 19.3). Los cilios suelen medir hasta 200 µm de longitud y pueden superponerse con los cilios de las células receptoras olfatorias contiguas. Se considera que estos cilios son inmóviles pero algunas investigaciones indican que tendrían una movilidad limitada. El polo basal de la célula da origen a una prolongación axónica amielínica que abandona el compartimiento epitelial. Los conjuntos de axones de las células receptoras olfatorias no se reúnen para formar un solo nervio sino que se agrupan en fascículos que atraviesan la delgada lámina cribosa del hueso etmoides y cruzan la duramadre, la aracnoides y, por último, la piamadre para introducirse en el bulbo olfatorio del encéfalo. Los conjuntos de axones de las células receptoras olfatorias forman el **nervio olfatorio (nervio craneal I)**. **Los axones olfatorios son muy frágiles y pueden lesionarse en los traumatismos cefálicos. Pueden cortarse en forma permanente y producir anosmia (pérdida del sentido del olfato).**

Estudios radioautográficos han demostrado que las células receptoras olfatorias viven alrededor de 1 mes. Si sufren lesión se reemplazan con rapidez. Parece que las células receptoras olfatorias (y algunas neuronas de la división entérica del sistema nervioso autónomo) son las únicas neuronas que se reemplazan con facilidad durante la vida posnatal.

Mecanismos completos de transducción olfatoria ocurren en los cilios de las células receptoras olfatorias.

Todas las moléculas que participan en la **transducción olfatoria** están ubicadas dentro de los cilios largos que surgen de la vesícula olfatoria. Las señales químicas (las sustancias odoríferas) se detectan y se unen en forma selectiva a las **proteínas fijadoras de sustancias odoríferas** (**OBP**, *odorant-binding proteins*) que están concentradas en el moco olfatorio (Fig. 19.4). Las OBP, proteínas hidrosolubles pequeñas (10 a 30 kDa), son sintetizadas y secretadas por las células de sostén. Primero las moléculas de sustancias odoríferas que llegan a la mucosa olfatoria se solubilizan en el moco y luego las OBP actúan como transportadores moleculares que transportan las sustancias odoríferas y las entregan a los **receptores olfatorios (OR)** ubicados en la membrana plasmática de los cilios. Los receptores olfatorios son específicos de las células receptoras olfatorias y pertenecen a la familia de **receptores acoplados a proteínas G** (y se conocen como G_{olf}). Cuando son estimulados por sustancias odoríferas, los G_{olf} OR activan la enzima adenilil ciclasa e inician la cascada de acontecimientos mediados por adenosina monofosfato cíclico (cAMP) (véase la Fig. 19.4) que comprenden la unión del cAMP a canales proteicos de Na^+ y Ca^{2+} y la entrada de Na^+ y Ca^{2+}, la cual es responsable de la despolarización de la membrana plasmática que genera el potencial de acción. Para la detección precisa de los varios miles de moléculas odoríferas conocidas por los sólo 350 OR distintos que se conocen en los seres humanos es necesario un sistema de codificación especial para los diferentes impulsos. Esto se logra mediante un **plan de codificación poblacional**, en el cual cada proteína OR se une a sustancias odoríferas distintas con una sensibilidad diferente. Por consiguiente, el sistema olfatorio debe descodificar los impulsos olfatorios provenientes no sólo de una célula individual sino de toda la población de células que hay en el epitelio olfatorio.

Las células sustentaculares proveen sostén mecánico y metabólico a las células receptoras olfatorias.

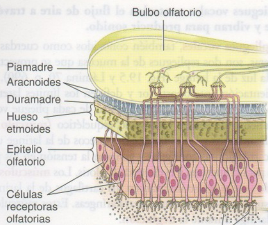
Las **células de sostén** son las células más abundantes del epitelio olfatorio. Los núcleos de estas células cilíndricas altas, también conocidas como células sustentaculares, ocupan una posición más apical en el epitelio que los de los otros tipos celulares, lo cual contribuye a su identificación en la microscopia óptica (véase la Fig. 19.3 y la Lámina 69, p. 688). Estas células poseen microvellosidades abundantes en su superficie apical y muchas mitocondrias. En el citoplasma hay una gran cantidad de cisternas del retículo endoplasmático liso (REL) y, en un grado más limitado, retículo endoplasmático rugoso (RER). También contienen gránulos de lipofuscina. Entre estas células y las células receptoras olfatorias hay uniones adherentes pero faltan los nexos (uniones de hendidura) y las *zonulae occludentes*. Las células sustentaculares funcionan de una manera comparable a la de las células neuróglicas porque proveen sostén mecánico y metabólico (secreción de moléculas de OBP) a las células receptoras olfatorias.

Las células en cepillo son células cilíndricas especializadas para la transducción de la percepción general.

El epitelio olfatorio también posee células que están en una cantidad mucho menor y se llaman **células en cepillo**. Como ya se mencionó, estas células también están en el epitelio de otras partes de la vía aérea de conducción. Con el microscopio electrónico (ME), las células en cepillo exhiben grandes microvellosidades romas en su superficie apical, una característica que les da su nombre. La superficie basal de la célula en cepillo establece contacto sináptico con fibras nerviosas que perforan la lámina basal. Las fibras nerviosas son ramificaciones terminales del **nervio trigémino (nervio craneal V)** que funcionan en la sensibilidad general y no en la olfacción. Las células en cepillo parece que participan en la transducción de los estímulos sensitivos generales de la mucosa. Además, la presencia de una superficie con microvellosidades, vesículas cerca de la membrana celular apical y un aparato de Golgi bien desarrollado indican que las células en cepillo podrían cumplir funciones tanto absortivas como secretoras.

Las células basales son las progenitoras de los otros tipos celulares maduros.

Las **células basales** son células redondeadas pequeñas que están situadas cerca de la lámina basal. Sus núcleos con frecuencia están



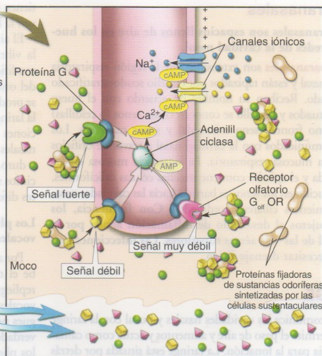


FIGURA 19.4 • **Diagrama del mecanismo de transducción olfatorio.** El diagrama muestra las interacciones entre las moléculas odoríferas y las proteínas asociadas con la célula receptora olfatoria. Las moléculas odoríferas que llegan con el aire inspirado se solubilizan en el moco de la mucosa olfatoria y se unen a las proteínas fijadoras de sustancias odoríferas que las entregan a los *receptores olfatorios.* Obsérvese que distintas moléculas odoríferas se unen con afinidad diferente a los receptores olfatorios. La unión de gran afinidad, en la cual la molécula odorífera (en *verde*) coincide a la perfección con el sitio de unión que tiene el receptor, produce una señal fuerte (véase el receptor olfatorio acoplado a proteínas G *verde*). Otros receptores olfatorios (en *amarillo* y *rosa*) establecen una unión de menos afinidad y, por ende, producen señales más débiles. Cuando son estimulados por moléculas odoríferas los receptores olfatorios activan la enzima adenilil ciclasa e inician la cascada de acontecimientos desencadenada por el cAMP que conduce a la apertura de canales de Na^+ y Ca^{2+} específicos. La entrada de Na^+ y Ca^{2+} es la responsable de la despolarización celular. El potencial de acción generado se transmite por los axones de las células receptoras olfatorias desde la cavidad nasal hasta el bulbo olfatorio del encéfalo luego de atravesar el hueso etmoides y las meninges circundantes.

invaginados y se sitúan a una altura más baja que los núcleos de las células receptoras olfatorias. El citoplasma contiene pocos orgánulos, una característica concordante con su función de célula de reserva o célula madre. Una característica permanente en su diferenciación en células de sostén es la aparición en algunas células basales de prolongaciones que envainan parcialmente la primera porción del axón de la célula receptora olfatoria. Así mantienen una relación con la célula receptora olfatoria incluso en su estado indiferenciado.

Las glándulas olfatorias son una característica distintiva de la mucosa olfatoria.

Las **glándulas olfatorias (glándulas de Bowman)**, una característica distintiva de la mucosa, son glándulas tubuloalveolares serosas ramificadas que envían sus secreciones proteináceas hacia la superficie olfatoria a través de conductos (véase la Fig. 19.3 y la Lámina 69, p. 688). Los gránulos de lipofuscina prevalecen en las células glandulares y, en combinación con los gránulos de lipofuscina de las células sustentaculares del epitelio olfatorio, le imparten una coloración natural pardo amarillenta a la mucosa. Conductos excretores cortos formados por células cúbicas parten de los adenómeros glandulares y atraviesan la lámina basal hacia el epitelio olfatorio para seguir hasta la superficie epitelial donde vierten la secreción.

La secreción serosa de las glándulas olfatorias actúa como trampa y solvente para las sustancias odoríferas. El flujo constante desde las glándulas libra la mucosa de los restos de las sustancias odoríferas detectadas de modo que olores nuevos se puedan percibir continuamente conforme aparecen.

Las características diagnósticas de la región olfatoria de la mucosa nasal en un preparado histológico son los nervios olfatorios en combinación con las glándulas olfatorias en la lámina propia. Los nervios son particularmente conspicuos a causa del diámetro relativamente grande de las fibras amielínicas individuales que contienen (véanse las Figs. 19.3 y 19.4).

Senos paranasales

Los senos paranasales son espacios llenos de aire en los huesos de las paredes de la cavidad nasal.

Los **senos paranasales** son extensiones de la región respiratoria de la cavidad nasal y están tapizados por epitelio seudoestratificado cilíndrico ciliado. Reciben su nombre de acuerdo con el hueso donde están situados y por ello se conocen como senos (o celdillas) etmoidales, seno frontal, seno esfenoidal y senos maxilares. Los senos están comunicados con la cavidad nasal a través de orificios estrechos en la mucosa respiratoria. La superficie mucosa de los senos es delgada y el epitelio contiene muchas células caliciformes. El moco producido en los senos es barrido hacia las cavidades nasales por movimientos ciliares coordinados. **Con frecuencia, los senos están sujetos al desarrollo de inflamación aguda por la infección viral de las vías aéreas superiores. Las infecciones graves pueden necesitar drenaje físico.**

■ FARINGE

La **faringe** comunica las cavidades nasales y bucal con la laringe y el esófago. Permite el paso de aire y alimentos y actúa como cámara de resonancia para la fonación. La faringe está situada por detrás de las cavidades nasales y bucal y de la laringe y en consecuencia se divide en tres regiones: **nasofaringe**, **orofaringe** y **laringofaringe**, respectivamente (véase la Fig. 19.2).

Las partes de la mucosa faríngea expuestas a los efectos abrasivos de los alimentos están tapizadas por un epitelio estratificado plano no queratinizado, mientras que las no expuestas a abrasión tienen un epitelio seudoestratificado ciliado con células caliciformes. La lámina propia consiste en un tejido conjuntivo fibroelástico. Por fuera de este tejido con muchas fibras elásticas se halla el músculo estriado de los constrictores de la faringe y todavía más afuera, el tejido conjuntivo de la adventicia. Cerca de la unión con el esófago la faringe posee glándulas mucosas.

Las trompas auditivas (de Eustaquio) comunican la nasofaringe con ambos oídos medios. En la pared de la nasofaringe hay tejido linfático difuso y nódulos linfáticos. La concentración de nódulos linfáticos en el límite entre las paredes superior y posterior de la nasofaringe recibe el nombre de **amígdala faríngea**.

■ LARINGE

La parte de la vía aérea que está entre la orofaringe y la tráquea es el órgano llamado **laringe** (véase la Fig. 19.2). Este segmento tubular complejo del sistema respiratorio está formado por placas irregulares de cartílago hialino y elástico (la epiglotis y las apófisis vocales de los cartílagos aritenoides). Además de servir como conducto para el paso del aire, la laringe es el órgano de la fonación.

Los pliegues vocales controlan el flujo de aire a través de la laringe y vibran para producir sonido.

Los **pliegues vocales**, también conocidos como cuerdas vocales verdaderas, son dos repliegues de la mucosa que se proyectan dentro de la luz de la laringe (Fig. 19.5 y Lámina 70, p. 690). Tienen una orientación anteroposterior y definen los límites laterales del orificio glótico **(rima glottidis)**. Dentro de cada pliegue vocal hay un ligamento de sostén y músculo esquelético **(músculo vocal)**. Varios ligamentos y los músculos intrínsecos de la laringe unen las placas cartilaginosas contiguas y generan la tensión en los pliegues vocales para la apertura y el cierre de la glotis. Los **músculos extrínsecos de la laringe** se insertan en los cartílagos de la laringe pero tienen su origen en estructuras extralaríngeas. Estos músculos mueven la laringe durante la **deglución**.

El aire expulsado a través de la glotis, un espacio estrecho, causa la vibración de los pliegues vocales. Las vibraciones cambian al modificarse la tensión aplicada a los pliegues vocales y el diámetro del orificio glótico. Esta modificación de las vibraciones logra que se produzcan sonidos de diferentes **tonos**. Los sonidos generados en la laringe durante el proceso de la **fonación** se modifican en las porciones superiores del sistema respiratorio (nasofaringe, cavidades nasales y senos paranasales), en la cavidad bucal (paladares blando y duro, lengua, dientes, labios, etc.) y en la orofaringe para producir los sonidos individuales del lenguaje (las vocales y las consonantes diferentes).

Los pliegues ventriculares ubicados por arriba de los pliegues vocales son las "cuerdas vocales falsas".

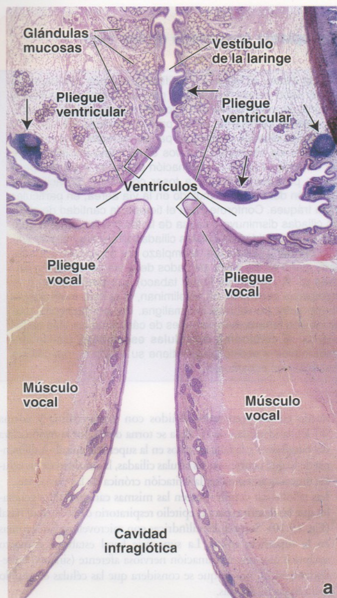
Por arriba de los pliegues vocales hay un receso alargado que recibe el nombre de **ventrículo** y justo más arriba hay otro par de repliegues de la mucosa llamados **pliegues ventriculares** o cuerdas vocales falsas (véase la Fig. 19.5 y Lámina 70, p. 690). Estos pliegues no tienen tejido muscular intrínseco como las cuerdas vocales verdaderas y, por ende, no modulan en la fonación. Sin embargo, los pliegues ventriculares y el ventrículo laríngeo son importantes para crear **resonancia**. **La inflamación y la tumefacción de la laringe, causadas por virus (como el virus de la coriza [resfriado común]) y otros agentes microbianos recibe el nombre de laringitis aguda. Los signos y los síntomas de la laringitis aguda pueden comprender disfonía (ronquera) o, en casos más graves, afonía (pérdida total de la voz), tos y dificultad deglutoria y respiratoria. La laringitis crónica suele ser causada por la exposición prolongada a agentes irritantes como humo de tabaco, partículas de polvo o aire contaminado.**

La laringe tiene un revestimiento de epitelio seudoestratificado cilíndrico ciliado y epitelio estratificado plano.

La superficie luminal de las **cuerdas vocales verdaderas** está cubierta por un **epitelio estratificado plano**, como lo está la mayor parte de la epiglotis (Lámina 70, p. 690). El epitelio sirve para proteger la mucosa de la abrasión causada por la corriente de aire en movimiento rápido. El resto de la mucosa de la laringe está revestida por el epitelio seudoestratificado cilíndrico ciliado que caracteriza la vía respiratoria (véase la Fig. 19.5 y la Lámina 70, p. 690). El tejido conjuntivo laríngeo contiene glándulas mucoserosas mixtas que secretan a través de conductos hacia la superficie mucosa de la laringe.

■ TRÁQUEA

La **tráquea** es un tubo corto y flexible, de unos 2,5 cm de diámetro y más o menos 10 cm de longitud, que permite el paso del aire.





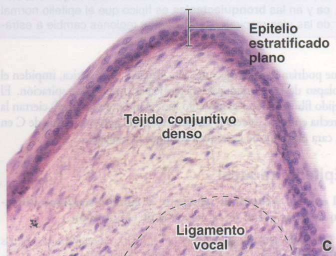


FIGURA 19.5 • Microfotografía de un corte frontal de la laringe. a. Esta microfotografía muestra tres partes de la laringe: el vestíbulo por arriba de los pliegues ventriculares, los ventrículos entre los pliegues ventriculares y por arriba de los pliegues vocales y la cavidad infraglótica que se extiende desde los pliegues vocales hasta el cartílago cricoides. Obsérvese que las glándulas mucosas son prominentes en los pliegues ventriculares y que éstos tienen un revestimiento de epitelio seudoestratificado cilíndrico ciliado típico. El pliegue vocal está compuesto por un epitelio estratificado plano, un ligamento vocal (ligamento tiroaritenoideo) y el músculo vocal subyacente. En la mucosa de la laringe también hay nódulos linfáticos abundantes (*flechas*). 10 ×. **b.** Gran aumento de la región del pliegue ventricular indicado por el *rectángulo superior* en **a** que a la izquierda permite ver el epitelio seudoestratificado cilíndrico ciliado que tapiza la mayor parte de la mucosa laríngea. Muchos adultos no fumadores y prácticamente todos los fumadores tienen placas de epitelio estratificado plano como se ve a la derecha de la microfotografía. 240 ×. **c.** El aumento mayor de la región del pliegue vocal indicado por el *rectángulo inferior* en **a** permite ver el epitelio estratificado plano normal en este sitio. Justo debajo del epitelio está el tejido conjuntivo conocido como espacio de Reinke. Este sitio de importancia clínica carece de vasos linfáticos y está poco vascularizado. En la parte inferior de la microfotografía se ve el ligamento vocal, delimitado por la *línea de puntos*. 240 ×.

Además, su pared contribuye al acondicionamiento del aire inspirado. La tráquea se extiende desde la faringe hasta la mitad del tórax, donde se divide en dos **bronquios principales (primarios)**. La luz de la tráquea se mantiene abierta a causa de la disposición de sus anillos cartilaginosos incompletos.

La pared de la tráquea está compuesta por cuatro capas bien definidas:

- **Mucosa**, compuesta por un epitelio seudoestratificado cilíndrico ciliado y una lámina propia con fibras elásticas abundantes.
- **Submucosa**, compuesta por un tejido conjuntivo apenas más denso que el de la lámina propia.
- **Capa cartilaginosa**, compuesta por cartílagos hialinos con forma de C.
- **Adventicia**, compuesta por un tejido conjuntivo que adhiere la tráquea a las estructuras contiguas.

Una característica singular de la tráquea es la presencia de una serie de cartílagos hialinos con forma de C apilados uno encima del otro para crear una estructura de sostén (Fig. 19.6). Estos cartílagos,

• RECUADRO 19.1 Correlación clínica: metaplasia escamosa en las vías respiratorias

En la **mucosa respiratoria** humana, el epitelio seudoestratificado cilíndrico ciliado puede cambiar a epitelio estratificado plano. Esta transformación de epitelio cilíndrico o columnar a epitelio plano o escamoso se conoce como **metaplasia columnoescamosa** o simplemente **metaplasia escamosa**. Las alteraciones epiteliales de esta clase son reversibles y se caracterizan por el cambio desde un tipo de célula madura bien diferenciada hasta un tipo diferente de célula madura. Una célula madura dada no se transforma en otro tipo de célula madura sino que la proliferación de las células basales da origen al nuevo tipo celular diferenciado. Se considera que estos cambios están controlados y son adaptativos.

La metaplasia escamosa es normal en las porciones más expuestas y redondeadas de los cornetes nasales, en los pliegues vocales y en algunas otras regiones.

No obstante, el cambio de las características del epitelio de la vía aérea puede ocurrir en otros sitios cuando el patrón del flujo del aire se altera o cuando el aire es impulsado con fuerza, como en los tosedores crónicos. En la **bronquitis crónica** y en las **bronquiectasias** es típico que el epitelio normal de las vías respiratorias en ciertas regiones cambie a estratificado plano. El epitelio modificado es más resistente al estrés físico y a las agresiones, pero es menos eficaz desde el punto de vista funcional. En los fumadores ocurre un cambio epitelial semejante. En un primer momento los cilios de las células ciliadas pierden su patrón de batido sincrónico a causa de los elementos nocivos en el humo del cigarrillo y por lo tanto se altera la eliminación del moco. Para compensar, la persona comienza a toser con el fin de facilitar la expulsión del moco acumulado en la vía aérea, en particular en la tráquea. Conforme pasa el tiempo, la cantidad de células ciliadas disminuye a causa de la tos crónica. Esta reducción de la cantidad de células ciliadas altera aún más el epitelio normal y conduce al reemplazo por un epitelio estratificado plano en los sitios afectados de la vía aérea. Si los factores (p. ej., hábito de fumar tabaco) que predisponen a la metaplasia escamosa no se eliminan, el epitelio metaplásico puede sufrir transformación maligna. Por consiguiente, una de las dos formas más comunes de cáncer de las vías respiratorias, el **carcinoma de células escamosas** (carcinoma epidermoide o espinocelular), tiene su origen en las células metaplásicas escamosas.

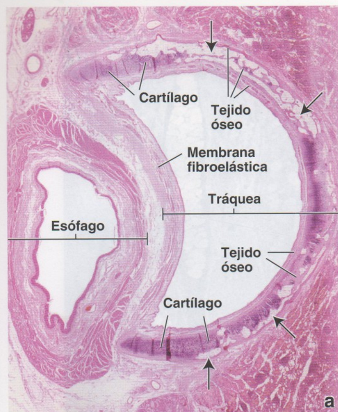
que podrían describirse como una armazón esquelética, impiden el colapso de la luz traqueal, en particular durante la espiración. El tejido fibroelástico y el músculo liso (el músculo traqueal) cierran la brecha entre los extremos libres de los cartílagos con forma de C en la cara posterior de la tráquea contigua al esófago.

Epitelio traqueal

El epitelio traqueal es semejante al epitelio seudoestratificado de otras partes de la vía aérea de conducción.

Los tipos celulares principales del epitelio traqueal son las células cilíndricas ciliadas, las células mucosas (caliciformes) y las células basales (Figs. 19.7 y 19.8). También hay células en cepillo, aunque en una cantidad escasa, así como células de gránulos pequeños.

- Las **células ciliadas**, que son el tipo celular traqueal más abundante, se extienden a través de todo el espesor del epitelio. En los cortes histológicos los cilios aparecen como "pelitos" cortos que se proyectan desde la superficie celular apical (Lámina 71, p. 692). Cada célula tiene unos 250 cilios. Justo debajo se ve una línea oscura que está formada por los cuerpos basales de los cilios dispuestos uno al lado del otro (Fig. 19.9). Los cilios proveen un movimiento de barrido coordinado de la cubierta mucosa desde las partes más distales de las vías aéreas hacia la faringe. En efecto, las células ciliadas actúan en la forma de una "**barredora mucociliar**" que sirve como mecanismo protector importante para la eliminación de las pequeñas partículas inhaladas de los pulmones.
- Las **células mucosas** tienen un aspecto similar al de las células caliciformes intestinales y por ello con frecuencia se designan con el mismo nombre. Están dispersas entre las células ciliadas y también se extienden a través de todo el espesor del epitelio (véase la Fig. 19.9). Después de que han acumulado gránulos de mucinógeno en su citoplasma se identifican con facilidad en la microscopia óptica. Aunque es típico que el mucinógeno haya desaparecido en los preparados teñidos con hematoxilina y eosina (H-E), la identidad de la célula se torna obvia por la región clara del citoplasma y la falta de cilios en la superficie apical. A diferencia de lo que ocurre con las células ciliadas, la cantidad de las células mucosas aumenta en la irritación crónica de las vías aéreas.
- Las **células en cepillo** poseen las mismas características generales que las descritas para el epitelio respiratorio de la cavidad nasal (Fig. 19.10). Son células cilíndricas con microvellosidades romas en la superficie apical. La superficie basal establece contacto sináptico con una terminación nerviosa aferente (sinapsis epiteliodendrítica), por lo que se considera que las células en cepillo son células receptoras.
- Las **células de gránulos pequeños (células de Kulchitsky)** son los equivalentes respiratorios de la clase general de las **células enteroendocrinas** del intestino y sus derivados (véase la Fig. 19.10). Su presencia se explica por el desarrollo de las vías respiratorias y los pulmones a partir de una evaginación del intestino anterior primitivo. Las células de gránulos pequeños suelen aparecer individualmente en la tráquea y están dispersas en muy poca cantidad entre los otros tipos celulares. Con el microscopio óptico son difíciles de distinguir de las células basales, salvo que se usen técnicas especiales como la impregnación argéntica, en la que la plata reacciona con los gránulos. El núcleo está situado cerca de la membrana basal y el citoplasma es un poco más extenso que el de las células basales, que son más pequeñas. Con el microscopio electrónico de transmisión (MET) a veces se ve una prolongación citoplasmática con su extremo adelgazado, que se extiende hacia la luz. Además, con el MET también se comprueba que en el citoplasma hay muchos gránulos de centro denso limitados por membrana. En un tipo de célula de gránulos pequeños la secreción es una **catecolamina**. Un segundo tipo celular produce hormonas polipeptídicas como **serotonina, calcitonina** y **péptido liberador de gastrina (bombesina)**. Parece que algunas células de gránulos pequeños están inervadas. La función de estas células no se conoce bien. Algunas se reúnen en



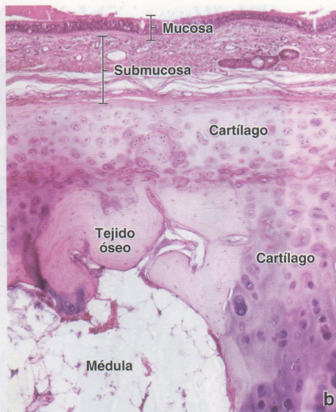


FIGURA 19.6 • **Microfotografía de un corte transversal de la tráquea y el esófago. a.** Esta muestra obtenida de un anciano permite ver la relación entre la tráquea y el esófago en la base del cuello. Los anillos cartilaginosos traqueales, que mantienen permeable la tráquea, tienen forma de C. La brecha en el cartílago donde la tráquea es contigua a la pared del esófago está cerrada por una membrana fibroelástica que contiene el músculo traqueal y glándulas seromucosas abundantes. En esta muestra el anillo traqueal se ha transformado parcialmente en tejido óseo, un proceso que ocurre en la vejez. El material basófilo es cartílago, mientras que el tejido óseo aparece eosinófilo. Las regiones muy pálidas (*flechas*) corresponden a espacios medulares. 3,25 ×. **b.** En esta microfotografía se ve con más aumento una región del anillo traqueal que se ha transformado parcialmente en hueso. En la parte superior de la imagen aparecen la mucosa y la submucosa de la tráquea. Por debajo hay una parte del anillo traqueal. En esta región particular una porción sustancial del cartílago ha sido reemplazada por tejido óseo y médula ósea. En el tejido óseo aparecen laminillas típicas y osteocitos. En cambio, en el tejido cartilaginoso se ven nidos (grupos) de condrocitos. 100 ×.

grupos que se asocian con fibras nerviosas para formar corpúsculos neuroepiteliales, los cuales según se cree participan en los reflejos que regulan el calibre de la vía aérea o de los vasos sanguíneos.

- Las **células basales** sirven como población celular de reserva que mantiene el reemplazo de las células individuales en el epitelio. Las células basales tienen la tendencia a ser prominentes porque sus núcleos forman una hilera muy cerca de la lámina basal. Aunque en este mismo nivel general dentro del epitelio hay núcleos de otras células, son relativamente escasos. Por consiguiente, la mayor parte de los núcleos cercanos a la membrana basal pertenecen a células basales.

Membrana basal y lámina propia

El epitelio traqueal se caracteriza por una "membrana basal" gruesa.

Situada bajo el epitelio traqueal hay una capa bien definida que de manera característica recibe el nombre de **membrana basal** (véase la Fig. 19.9). Suele aparecer como un estrato poco teñido, vítreo u homogéneo, de entre 25 y 40 μm de espesor. La microscopia electrónica permite comprobar que consiste en fibras colágenas muy juntas ubicadas justo debajo de la lámina basal epitelial. Desde el punto de vista estructural puede considerarse una lámina reticular muy gruesa y, como tal, es una parte de la lámina propia. En los fumadores, en particular en los que padecen tos crónica, esta capa puede ser considerablemente más gruesa, lo cual es una respuesta a la irritación de la mucosa.

La **lámina propia**, con exclusión de la parte que corresponde a la denominada membrana basal, está compuesta por un tejido conjuntivo laxo típico. Es muy celular y contiene linfocitos abundantes, muchos de los cuales infiltran el epitelio. Los otros tipos celulares que se ven en esta capa son plasmocitos, mastocitos, eosinófilos y fibroblastos. En la lámina propia y en la submucosa de la pared traqueal siempre hay tejido linfático en las formas difusa y nodular. También lo hay en otras partes del sistema respiratorio que intervienen principalmente en la conducción del aire. Este tejido linfático corresponde al denominado **tejido linfático asociado con los bronquios (BALT)**, que es un equivalente del GALT del tubo digestivo.

El límite entre la mucosa y la submucosa está definido por una membrana elástica.

Dispersas entre las fibras colágenas hay una gran cantidad de fibras elásticas. Donde termina la lámina propia el material elástico es más abundante y en las muestras teñidas para detectar estas fibras se ve

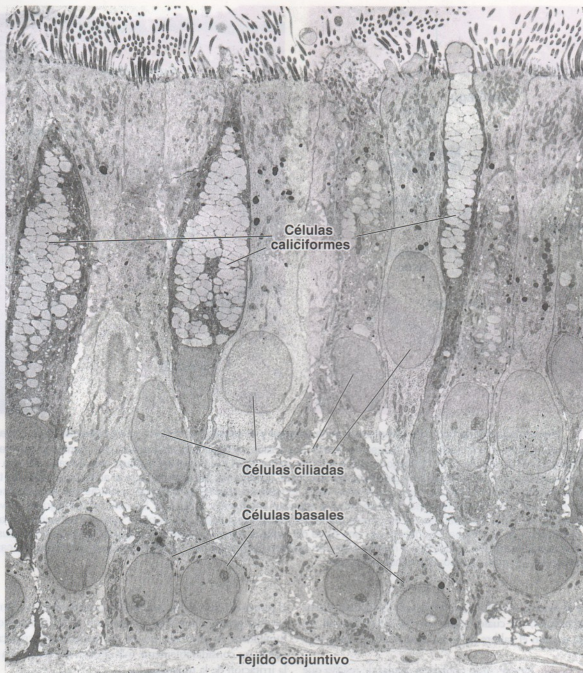


FIGURA 19.7 • **Microfotografía electrónica de tráquea humana.** En esta microfotografía electrónica se ven los tres tipos celulares principales del epitelio de la tráquea: células epiteliales ciliadas que se extienden hasta la superficie luminal donde tienen los cilios, células caliciformes con gránulos de mucinógeno y células basales, que están confinadas en la porción basal del estrato epitelial cerca del tejido conjuntivo. 1.800 × (gentileza del Dr. Johannes A. G. Rhodin).

como una banda bien definida. Esta banda o **membrana elástica** señala el límite entre la lámina propia y la submucosa. Sin embargo, en los preparados teñidos con H-E este límite no es obvio.

La **submucosa** es diferente de la de la mayoría de los demás órganos, donde este tejido conjuntivo es característicamente denso. En la tráquea el tejido conjuntivo de la submucosa es relativamente laxo y su aspecto es similar al de la lámina propia, lo cual dificulta la determinación del sitio donde comienza. Es característico que desde la lámina propia se extiendan tejido linfático difuso y nódulos linfáticos dentro de esta capa. La submucosa contiene los vasos sanguíneos de distribución y los vasos linfáticos mayores de la pared traqueal.

En la submucosa también hay glándulas compuestas por ácinos mucosecretores con semilunas serosas. Sus conductos excretores están formados por un epitelio simple cúbico y se extienden a través de la lámina propia para llevar el producto de secreción, en su mayor parte glucoproteínas, hacia la superficie epitelial. Las glándulas son especialmente abundantes en el espacio sin cartílago que hay en la pared posterior de la tráquea. Algunas penetran la capa muscular en este sitio y, en consecuencia, también ocupan la adventicia. La capa submucosa termina cuando sus fibras de tejido conjuntivo se mezclan con el pericondrio de la capa cartilaginosa.

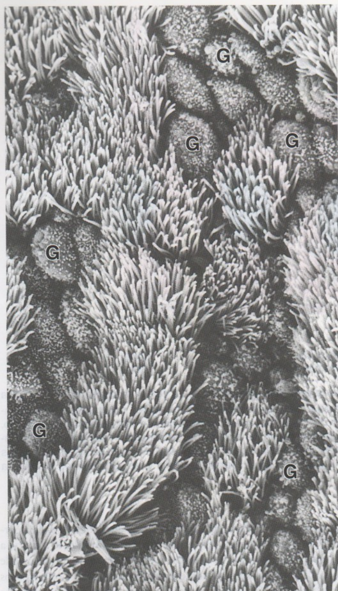


FIGURA 19.8 • **Microfotografía electrónica de barrido de la superficie luminal de un bronquio.** Las células no ciliadas son las células caliciformes (*G*). Su superficie se caracteriza por pequeñas microvellosidades romas que le imparten a la célula un aspecto punteado con este aumento escaso. En el resto de la microfotografía aparecen los cilios de las numerosas células ciliadas. Obsérvese su disposición "sincrónica" (es decir, que todos están inclinados de manera uniforme hacia el mismo lado) en esta imagen, en la cual aparecen tal como estaban cuando se fijaron en un momento específico durante su movimiento en onda. 1.200 ×.

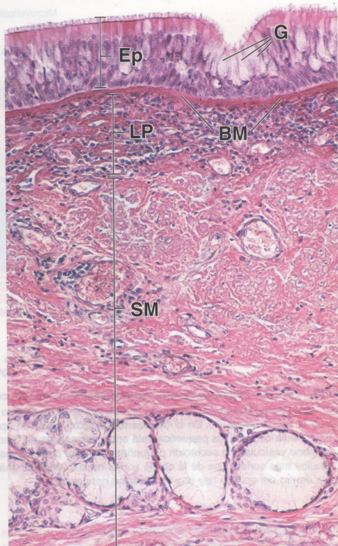


FIGURA 19.9 • **Microfotografía del epitelio traqueal.** En el epitelio traqueal (*Ep*) hay tres tipos celulares principales: células cilíndricas ciliadas; células caliciformes (*G*) mucosecretoras dispersas entre las células ciliadas y células basales que están situadas cerca de la membrana basal (*BM*). Las células cilíndricas ciliadas se extienden desde la membrana basal hasta la superficie. En su superficie libre (apical) tienen cilios abundantes que en conjunto parecen las cerdas de un cepillo. En la base de los cilios se ve una línea eosinófila densa. Esta imagen es el producto de la acumulación lineal de las estructuras denominadas cuerpos basales, que están en el extremo proximal de cada cilio. Aunque en los preparados teñidos con H-E no es habitual que se vean las membranas basales, una estructura que se identifica como tal se ve con regularidad debajo del epitelio de la tráquea humana. La lámina propia (*LP*) subyacente consiste en tejido conjuntivo laxo. La submucosa (*SM*), que está más abajo, contiene tejido conjuntivo denso no modelado con vasos sanguíneos y linfáticos, nervios y abundantes glándulas traqueales mucosecretoras. 400 ×.

Los cartílagos traqueales y el músculo traqueal separan la submucosa de la adventicia.

Los **cartílagos traqueales**, que son alrededor de 16 a 20 en los seres humanos, constituyen la siguiente capa de la pared de la tráquea. Como ya se mencionó, los cartílagos tienen forma de C. A veces se anastomosan con los cartílagos vecinos, pero su distribución provee flexibilidad al tubo traqueal y también mantiene la permeabilidad de la luz. Con el paso de los años el cartílago hialino puede ser parcialmente reemplazado por tejido óseo (véase la Fig. 19.6), lo cual hace que pierda gran parte de su flexibilidad.

La **adventicia**, que es la capa más externa, está ubicada por fuera de los anillos traqueales y del músculo traqueal. Fija la tráquea a las estructuras contiguas en el cuello y el mediastino y contiene los vasos sanguíneos y los nervios más grandes que irrigan e inervan la pared traqueal, así como los vasos linfáticos mayores que la drenan.

■ BRONQUIOS

La tráquea se divide en dos ramas que forman los **bronquios principales (primarios)**. Desde el punto de vista anatómico, estas

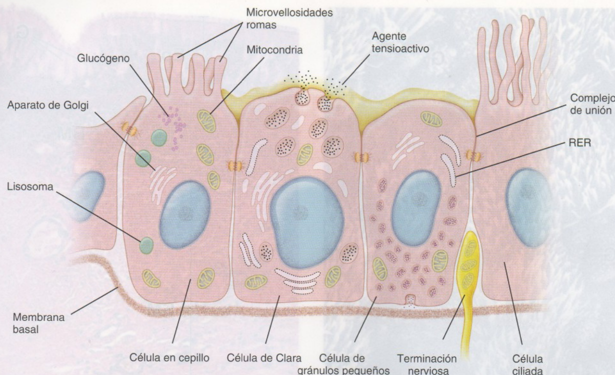


FIGURA 19.10 • Diagrama de una célula en cepillo y de una célula de gránulos pequeños. a. La célula en cepillo, como se ilustra aquí, está interpuesta entre las células tipo I y tipo II de un alvéolo pulmonar. Las microvellosidades romas son una característica distintiva de la célula en cepillo. En el citoplasma es típico hallar un aparato de Golgi, lisosomas, mitocondrias e inclusiones de glucógeno. **b.** Esta célula de gránulos pequeños está entre dos células de Clara, como ocurre en los bronquíolos terminales o respiratorios. La célula contiene vesículas de secreción pequeñas, la mayor parte de las cuales están en la región celular basal. Además de las vesículas, los orgánulos más conspicuos de la célula son el retículo endoplasmático rugoso (*RER*), el aparato de Golgi y las mitocondrias. Junto a la célula dentro del epitelio hay una terminación nerviosa.

dos divisiones con frecuencia se designan simplemente **bronquios fuente derecho e izquierdo**, terminología que es más útil a causa de la diferencia física que hay entre los dos. El bronquio derecho es más amplio y mucho más corto que el izquierdo. Al introducirse en el hilio pulmonar, cada bronquio principal se divide en los **bronquios lobares (bronquios secundarios)**. El pulmón izquierdo está dividido en dos lóbulos, mientras que el derecho lo está en tres. Por consiguiente, el bronquio derecho se divide en tres ramas bronquiales lobares y el izquierdo en dos, una rama para cada lóbulo. El pulmón izquierdo a su vez está subdividido en 8 **segmentos broncopulmonares** y el pulmón derecho en 10 de estos segmentos. En consecuencia, en el pulmón derecho los bronquios lobares dan origen a 10 **bronquios segmentarios (bronquios terciarios)**; los bronquios lobares del pulmón izquierdo dan origen a 8 bronquios segmentarios.

Un **bronquio segmentario** y el parénquima pulmonar que depende de él constituyen un segmento broncopulmonar. La importancia del segmento broncopulmonar en el pulmón humano se torna evidente cuando se considera la necesidad de una extirpación quirúrgica, que puede estar indicada en algunas enfermedades. Los segmentos, cada uno con su irrigación sanguínea y sus tabiques de tejido conjuntivo propios, son subunidades convenientes que facilitan el procedimiento quirúrgico.

Al principio, los bronquios tienen la misma estructura histológica general que la tráquea. En el sitio donde los bronquios entran en los pulmones para convertirse en bronquios intrapulmonares la estructura de la pared bronquial cambia. Los anillos de cartílago se reemplazan por placas cartilaginosas de forma irregular. Las placas se distribuyen con una organización lineal alrededor de toda la circunferencia de la pared, que en los cortes transversales le imparte a los bronquios una forma circular, a diferencia de la forma ovoide con el polo posterior aplanado que exhibe la tráquea. Conforme los bronquios disminuyen de tamaño a causa de su ramificación, las placas de cartílago se tornan más pequeñas y menos abundantes. Estas placas por fin desaparecen en el sitio donde la vía aérea alcanza un diámetro de alrededor de 1 mm y a partir de aquí el bronquio empieza a llamarse **bronquíolo**.

Los bronquios pueden identificarse por sus placas de cartílago y una capa circular de músculo liso.

La segunda modificación que ocurre en la pared del bronquio intrapulmonar es la adición de **músculo liso** para formar una capa circunferencial completa. El músculo liso se torna en una capa cada vez más obvia conforme disminuye la cantidad de cartílago. Al principio el músculo liso se organiza en haces entrelazados que forman una capa continua. En los bronquios más pequeños la capa muscular lisa puede aparecer discontinua.

Dado que el músculo liso forma un estrato separado (una verdadera capa muscular), puede considerarse que la pared del bronquio tiene cinco capas:

- **Mucosa**, que está compuesta por un epitelio seudoestratificado cilíndrico con las mismas células que tiene el epitelio traqueal. La altura de las células disminuye a medida que los bronquios reducen su calibre. En muestras teñidas con H-E la "membrana basal" es conspicua en los bronquios primarios pero rápidamen-

te disminuye su espesor y desaparece como estructura definida en los bronquios secundarios. La lámina propia es semejante a la de la tráquea, pero su cantidad disminuye en proporción al diámetro de los bronquios.

- **Muscular**, que es una capa continua de músculo liso en los bronquios mayores. En los bronquios menores está más adelgazada y menos organizada y puede aparecer discontinua a causa de su trayecto en espiral. La contracción de este músculo mantiene el diámetro adecuado de la vía aérea.
- **Submucosa**, que permanece como un tejido conjuntivo bastante laxo. En los bronquios mayores hay glándulas, así como tejido adiposo.
- **Capa cartilaginosa**, que consiste en placas cartilaginosas discontinuas que se tornan cada vez más pequeñas conforme se reduce el diámetro bronquial.
- **Adventicia**, que es un tejido conjuntivo de densidad moderada que se continúa con el conjuntivo de las estructuras contiguas, como las ramas de la arteria pulmonar y el parénquima pulmonar.

■ BRONQUÍOLOS

Los **segmentos broncopulmonares** se subdividen a su vez en **lobulillos pulmonares**; a cada lobulillo le llega un bronquíolo. Los delicados tabiques de tejido conjuntivo que separan parcialmente los lobulillos contiguos pueden verse en la superficie del pulmón como regiones poligonales apenas delineadas. Los **ácinos pulmonares** son unidades estructurales más pequeñas que forman los lobulillos. Cada ácino consiste en un **bronquíolo terminal** y los **bronquíolos respiratorios** y **alvéolos** que reciben aire de él (véase la Fig. 19.11). Así, la unidad funcional más pequeña de la estructura pulmonar es la **unidad bronquiolar respiratoria**, que consiste en un solo bronquíolo respiratorio y los alvéolos a los que envía aire.

Estructura bronquiolar

Los **bronquíolos** son vías aéreas de conducción que miden 1 mm de diámetro o menos. Los bronquíolos más grandes son ramas de los bronquios segmentarios. Estos conductos sufren ramificaciones consecutivas para dar origen a los **bronquíolos terminales**, que son más pequeños y también se ramifican. Por último, los bronquíolos terminales dan origen a los **bronquíolos respiratorios**.

En los bronquíolos no hay placas cartilaginosas ni glándulas.

Los bronquíolos de mayor diámetro al principio tienen un epitelio seudoestratificado cilíndrico ciliado que gradualmente se transforma en un epitelio simple cilíndrico ciliado conforme el conducto se estrecha. Las células caliciformes todavía están presentes en los bronquíolos más grandes pero faltan por completo en los bronquíolos terminales. Una excepción se comprueba en los fumadores y en otras personas expuestas a irritantes en el aire. En los bronquíolos no hay glándulas subepiteliales ni tampoco las placas cartilaginosas características de los bronquios, aunque puede haber pequeños restos de cartílago, en particular a la altura de los sitios de ramificación. En la pared de todos los bronquíolos hay una capa de músculo liso relativamente gruesa (músculo de Reisseisen).

Los bronquíolos pequeños tienen un epitelio simple cúbico. Los bronquíolos de conducción más pequeños de todos, es decir los **bronquíolos terminales**, están revestidos por un epitelio simple cúbico en el cual hay dispersas células de Clara entre las células ciliadas (véase la Fig. 19.12). Las células de Clara aumentan en cantidad mientras que las células ciliadas disminuyen a lo largo del bronquíolo. Ocasionalmente también aparecen células en cepillo y células de gránulos pequeños. Bajo el epitelio hay una pequeña cantidad de tejido conjuntivo y debajo de éste en las porciones conductoras se halla una capa circunferencial de músculo liso.

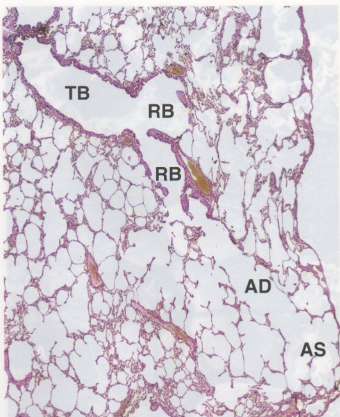


FIGURA 19.11 • Microfotografía en la que se ve la porción respiratoria del árbol bronquial. En esta microfotografía aparece un corte longitudinal de un bronquíolo terminal (*TB*) que se divide en dos bronquíolos respiratorios (*RB*). El bronquíolo terminal es la porción más distal de la vía aérea de conducción del sistema respiratorio y no interviene en el intercambio gaseoso. El bronquíolo respiratorio sí participa en el intercambio de gases y es el primer segmento de la porción respiratoria de la vía aérea. Los bronquíolos respiratorios dan origen a los conductos alveolares (*AD*), que son estructuras alargadas que casi no tienen pared sino sólo alvéolos alrededor de su espacio central. Los sacos alveolares (*AS*) son espacios al final de los conductos alveolares que también están rodeados por alvéolos. 120 ×.

Las **células de Clara** son células no ciliadas que exhiben una prominencia característica redondeada o con forma de cúpula de la superficie apical. Con el MET se ve que tienen las características de células secretoras de proteínas (Fig. 19.13). Poseen un RER basal bien desarrollado, un aparato de Golgi lateral o supranuclear, gránulos de secreción que contienen proteínas y muchas cisternas del REL en el citoplasma apical. Las células de Clara secretan un **agente tensioactivo**, una lipoproteína que impide la adhesión luminal si la pared de la vía aérea se colapsa, en particular durante la espiración. Además, las células de Clara producen una proteína de 16 kDa conocida como **proteína de secreción de la célula de Clara (CC16)**, que es un componente abundante de la secreción de la vía aérea. Las patologías pulmonares crónicas como la **enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD)** y el **asma** se asocian con cambios en la abundancia de la CC16 en el líquido de la vía

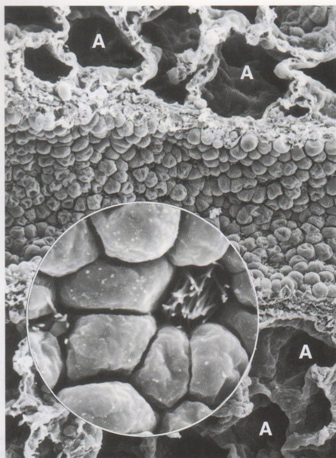


FIGURA 19.12 • Microfotografía electrónica de barrido de un bronquíolo terminal. En esta microfotografía electrónica de barrido aparece un corte longitudinal de un bronquíolo terminal y se ven los alvéolos (*A*) vecinos. Obsérvese que la superficie apical de las células de Clara no es ciliada y tiene un aspecto redondeado o en cúpula característico. 150 ×. El **detalle** muestra algunas de las células de Clara con más aumento y los cilios de una célula ciliada vecina, que a esta altura son muy escasas. Obsérvese la poca cantidad relativa de cilios en estas células pequeñas. 1.200 ×.

aérea y en el suero. La CC16 se utiliza como marcador pulmonar mensurable en el líquido de lavado bronquioalveolar y en el suero. La secreción de CC16 hacia el árbol bronquial disminuye en las lesiones pulmonares (a causa del daño de las células de Clara), mientras que la concentración en el suero puede aumentar por filtración a través de la barrera hematogaseosa.

Función bronquiolar

Los bronquíolos respiratorios son la primera parte del árbol bronquial que permite el intercambio gaseoso.

Los **bronquíolos respiratorios** forman una zona de transición en el sistema respiratorio y participan tanto en la conducción del aire como en el intercambio gaseoso. Tienen un diámetro reducido y están tapizados por un epitelio simple cúbico. El epitelio de los segmentos iniciales de los bronquíolos respiratorios contiene células ciliadas y células de Clara (véase la Fig. 19.12). Hacia distal predominan las células de Clara. A lo largo del bronquíolo respiratorio también aparecen de vez en cuando células en cepillo y células de gránulos pequeños (células con gránulos de centro denso). La pared del bronquíolo respiratorio tiene evaginaciones de paredes delgadas

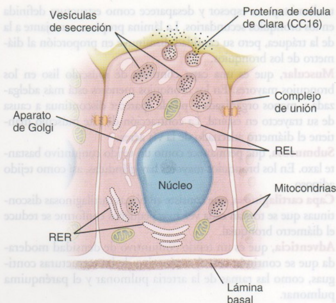


FIGURA 19.13 • Diagrama de una célula de Clara entre células epiteliales bronquiolares ciliadas. El núcleo es de ubicación basal. El retículo endoplasmático rugoso (*RER*), el aparato de Golgi y las mitocondrias son principalmente basales y paranucleares. El retículo endoplasmático liso (*REL*) y las vesículas de secreción están sobre todo en el citoplasma apical. Un par de vesículas de secreción está vaciando su contenido en la superficie libre de la célula.

(alvéolos) que están diseminadas en toda su longitud (véase la Fig. 19.11). En los alvéolos ocurre el intercambio de gases entre el aire y la sangre.

■ ALVÉOLOS

Los alvéolos son el sitio donde ocurre el intercambio gaseoso.

La extensión de la superficie disponible para el intercambio gaseoso es acrecentada por los alvéolos pulmonares. Los **alvéolos** son los espacios aéreos terminales del sistema respiratorio y en estas estructuras ocurre el intercambio gaseoso entre el aire y la sangre. Cada alvéolo está rodeado por una red de capilares que ponen la sangre en una situación de proximidad estrecha al aire inspirado que está en la luz alveolar. En cada pulmón del adulto hay entre 150 y 250 millones de alvéolos; la extensión de su superficie interna combinada es de alrededor de 75 m^2, más o menos las dimensiones de una cancha de tenis. Cada alvéolo es una cavidad poliédrica de paredes delgadas que mide unos 0,2 mm de diámetro y confluye en un saco alveolar (Fig. 19.14).

- Los **conductos alveolares** son vías aéreas alargadas que casi no tienen paredes, sino sólo alvéolos, como sus límites periféricos. En los tabiques interalveolares con aspecto de rodetes hay anillos de músculo liso (véase más adelante).
- Los **sacos alveolares** son espacios rodeados por cúmulos de alvéolos. Los alvéolos circundantes se abren hacia estos espacios.

Los sacos alveolares suelen estar al final de un conducto alveolar pero pueden aparecer en cualquier punto de su longitud. Los alvéolos están rodeados y separados unos de otros por una finísima capa de tejido conjuntivo que contiene capilares sanguíneos. El tejido que hay entre los espacios aéreos alveolares contiguos recibe el nombre de **tabique alveolar** o **pared septal** (Fig. 19.15).

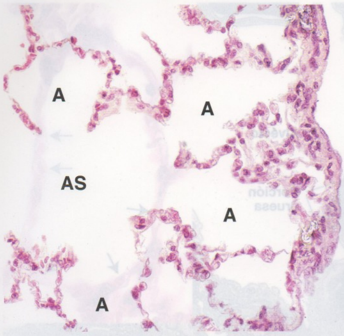


FIGURA 19.14 • **Microfotografía en la que se ve un saco alveolar con sus alvéolos contiguos.** Esta microfotografía muestra los componentes terminales de las vías respiratorias, a saber: los sacos alveolares (*AS*) y los alvéolos circundantes (*A*). Los alvéolos están rodeados y separados unos de otros por finas láminas de tejido conjuntivo, los tabiques interalveolares, que contienen capilares sanguíneos. A la derecha aparece la superficie pulmonar cubierta por la pleura visceral, que está compuesta por un epitelio simple plano (mesotelio) y una capa subyacente de tejido conjuntivo. 360 ×.

El epitelio alveolar está compuesto por células alveolares tipo I y tipo II y alguna que otra célula en cepillo.

La **superficie alveolar** forma una interfaz biológica vulnerable que está sometida a muchas fuerzas superficiales desestabilizantes y a la exposición continua a las partículas, los agentes patógenos y las toxinas que se han inhalado. El epitelio alveolar está compuesto por varias células especializadas y sus productos, algunos de los cuales tienen funciones defensivas y protectoras:

- Las **células alveolares tipo I**, también conocidas como neumonocitos tipo I, corresponden a sólo el 40% del total de las células del revestimiento alveolar. Son células pavimentosas o planas muy delgadas que revisten la mayor parte (95%) de la superficie de los alvéolos (véase la Fig. 19.15). Estas células están unidas entre sí y a las otras células del epitelio alveolar por uniones ocluyentes (*zonulae occludentes*) (Fig. 19.16). Las uniones forman una barrera eficaz entre el espacio aéreo y los componentes de la pared septal. Las células alveolares tipo I no son capaces de dividirse.
- Las **células alveolares tipo II**, también denominadas neumonocitos tipo II o **células de los tabiques**, son células secretoras. Estas células cúbicas están dispersas entre las células tipo I pero tienen la tendencia a congregarse en las uniones septales. Las células tipo II constituyen el 60% de las células del revestimiento alveolar, pero a causa de su forma diferente sólo cubren alrededor del 5% de la superficie alveolar. Al igual que las células de Clara, las células alveolares tipo II sobresalen dentro del espacio aéreo (véase la Fig. 19.16). Su citoplasma apical está repleto de gránulos que con el MET (Fig. 19.17) se ven como rimeros de laminillas membranosas paralelas (**cuerpos laminares**). Estas estructuras tienen una gran cantidad de una mezcla de fosfolípidos, lípidos neutros y proteínas que se secreta por exocitosis para formar una cubierta alveolar del agente tensioactivo conocido como **surfactante**. Además de secretar el agente tensioactivo, las células alveolares tipo II son las progenitoras de las células alveolares tipo I. Después de la lesión pulmonar, proliferan y restauran ambos tipos de células alveolares dentro del alvéolo. La hiperplasia de las células alveolares tipo II es un marcador importante de lesión alveolar y reparación de los alvéolos.
- Las **células en cepillo** también están en la pared alveolar pero en una cantidad escasa. Servirían como receptores que verifican la calidad del aire en los pulmones.

El surfactante disminuye la tensión superficial alveolar y participa activamente en la eliminación del material extraño.

La capa de **surfactante** producido por las células alveolares tipo II reduce la tensión superficial en la interfaz aire-epitelio. El agente más decisivo para la estabilidad del espacio aéreo es un fosfolípido específico llamado **dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC)**, que es la causa de casi todas las propiedades reductoras de la tensión superficial del surfactante. La síntesis de surfactante en el feto ocurre después de la trigésima quinta semana de la gestación y es modulada por varias hormonas, entre las que se encuentran el cortisol, la insulina, la prolactina y la tiroxina. Sin la secreción adecuada de surfactante los alvéolos se colapsarían en cada espiración sucesiva. Este colapso ocurre en los lactantes prematuros cuyos pulmones no se han desarrollado lo suficiente como para producir surfactante, lo cual causa el **síndrome de dificultad respiratoria (RDS)** neonatal. La administración profiláctica al nacimiento de surfactante exógeno a los neonatos muy prematuros y la administración a los neonatos sintomáticos reducen el riesgo de RDS. Además, la administración de cortisol a las madres con amenaza de parto prematuro disminuye la mortalidad neonatal.

Las proteínas del surfactante contribuyen a organizar la capa de esta sustancia y modulan las respuestas inmunitarias alveolares.

Además de los fosfolípidos, para la estructura y la función del surfactante son necesarias proteínas hidrófobas. Estas proteínas son las siguientes:

- **Proteína surfactante A (SP-A)**, la proteína más abundante del surfactante. La SP-A es responsable de la homeostasis del surfactante (regula su síntesis y secreción por las células alveolares tipo II). También modula las respuestas inmunitarias contra virus, bacterias y hongos.
- **Proteína surfactante B (SP-B)**, una proteína importante para la transformación del cuerpo laminar en la delgada película superficial del surfactante. La SP-B es una proteína organizadora de surfactante decisiva que es responsable de la adsorción y la diseminación del surfactante sobre la superficie del epitelio alveolar.
- **Proteína surfactante C (SP-C)**, que constituye sólo el 1% de la masa total de proteína surfactante. Junto con la SP-B, la SP-C contribuye a la orientación de la DPPC dentro del surfactante y al mantenimiento de la película delgada dentro de los alvéolos.
- **Proteína surfactante D (SP-D)**, una proteína primaria que interviene en la defensa del hospedador. Se une a diversos microorganismos (p. ej., bacterias gramnegativas) y a linfocitos. La SP-D participa en una respuesta inflamatoria local como

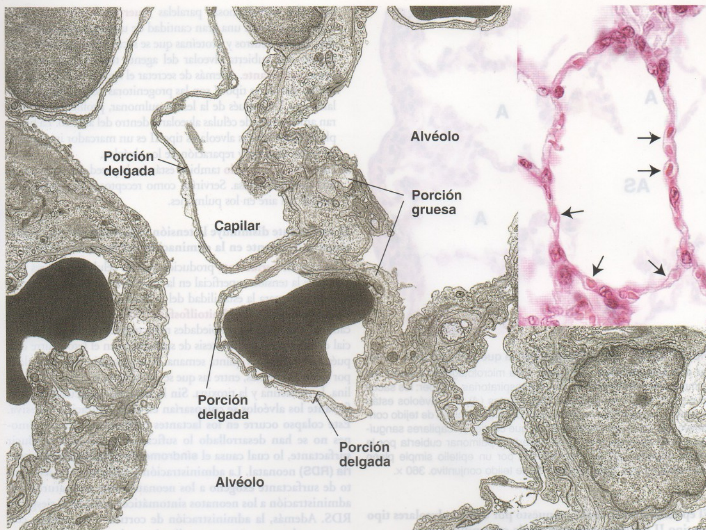


FIGURA 19.15 • Microfotografía electrónica de alvéolos pulmonares. Esta microfotografía electrónica muestra dos espacios alveolares y un tabique interalveolar que contiene capilares, algunos de ellos con eritrocitos en su interior. Obsérvense las regiones que corresponden a la porción delgada y la porción gruesa del tabique alveolar. Éstas se ven con un aumento mayor en la Figura 19.19. 5.800 ×. **Microfotografía óptica del ángulo superior derecho.** Esta imagen de un alvéolo visto con el microscopio óptico sirve para comparar la pared alveolar como se la ve aquí con la de la microfotografía electrónica. Las *flechas* señalan capilares alveolares con eritrocitos en su luz. 480 ×.

consecuencia de una lesión pulmonar aguda y con la SP-A modula una respuesta alérgica a diversos antígenos inhalados.

El tabique alveolar es el sitio donde está la barrera hematogaseosa.

La **barrera hematogaseosa** está formada por las células y los productos celulares a través de los cuales tienen que difundirse los gases entre los compartimientos alveolar y capilar. La barrera hematogaseosa más delgada consiste en una fina capa de sustancia tensioactiva, una célula epitelial tipo I y su lámina basal y una célula endotelial capilar y su lámina basal. Con frecuencia estas dos láminas basales están fusionadas (Fig. 19.18). Las células y las fibras del tejido conjuntivo que pueden estar entre las dos láminas basales ensanchan la barrera hematogaseosa. Estas dos distribuciones producen una **porción delgada** y una **porción gruesa** de la barrera (Fig. 19.19). Se cree que la mayor parte del intercambio gaseoso ocurre a través de la porción delgada de la barrera. Se considera que la porción gruesa es el sitio donde se puede acumular líquido del tejido e incluso cruzar la barrera hacia la luz alveolar. Los vasos linfáticos ubicados en el tejido conjuntivo de los bronquíolos terminales drenan el líquido que se acumula en la porción gruesa del tabique.

Los macrófagos alveolares eliminan partículas inhaladas de los espacios aéreos y eritrocitos del tabique.

Los **macrófagos alveolares** son singulares porque funcionan tanto en el tejido conjuntivo del tabique como en el espacio aéreo del alvéolo (Fig. 19.20). En los espacios aéreos barren la superficie para eliminar las partículas inhaladas, por ejemplo, polvo y polen, y éste es el fundamento de uno de sus nombres alternativos (células del polvo). Los macrófagos alveolares derivan de monocitos de la sangre y pertenecen el sistema fagocítico mononuclear (p. 185). Fagocitan los eritrocitos que puedan introducirse en los alvéolos en la insuficiencia cardíaca (véase la Fig. 19.20) y entonces se llaman "células de la insuficiencia cardíaca". Algunos macrófagos distendidos de material fagocitado ascienden por el árbol bronquial en el moco y se degluten o se expectoran al llegar a la faringe. Otros macrófagos retornan al tejido conjuntivo del tabique o se quedan en él, donde repletos de material de fagocitosis acumulado pueden permanecer durante una gran parte de la vida de una persona. **Así, en la autopsia, los pulmones de los habitantes de las ciudades y**

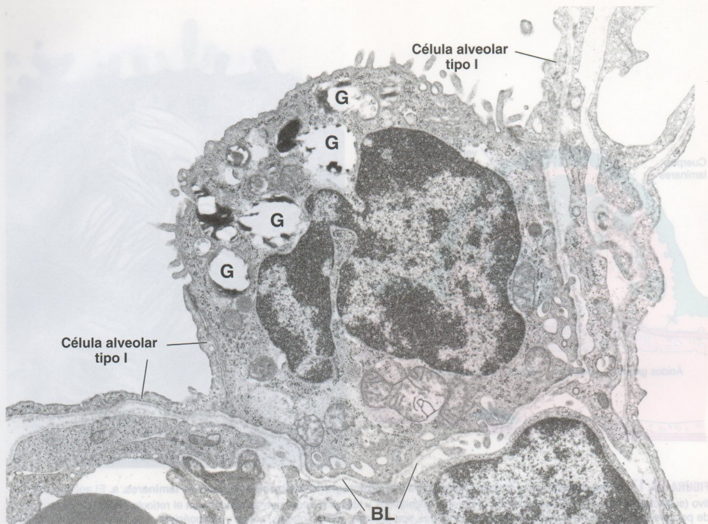


FIGURA 19.16 • **Micrografía electrónica de una célula alveolar tipo II.** La célula alveolar tipo II tiene una superficie apical con forma de cúpula con algunas microvellosidades cortas en su periferia y un centro bastante liso. Las superficies laterales están cubiertas en grado variable por extensiones de las células alveolares tipo I que se unen a las células tipo II a través de *zonulae occludentes*. Ambos tipos celulares están apoyados sobre la lámina basal (*BL*). En esta muestra el contenido de la mayor parte de las vesículas de secreción (*G*) se ha disuelto, pero su carácter laminar se ve bien en la Figura 19.17b. 24.000 ×.

los pulmones de los fumadores suelen exhibir muchos macrófagos alveolares y septales repletos de partículas de carbón, pigmento antracótico y partículas aciculares birrefringentes de sílice. Los macrófagos alveolares también fagocitan microorganismos infecciosos, como Mycobacterium tuberculosis, que pueden identificarse dentro de las células en las muestras sometidas a la tinción adecuada. Sin embargo, estos bacilos no son digeridos por los macrófagos y otras infecciones o trastornos que dañan los macrófagos alveolares pueden conducir a la liberación de las bacterias y a una tuberculosis recidivante.

La circulación aérea colateral a través de los poros alveolares permite el paso del aire entre los alvéolos.

Los estudios de la estructura alveolar con el microscopio electrónico de barrido demuestran la existencia de orificios en los **tabiques interalveolares** que permiten la circulación de aire desde un alvéolo hacia otro. Estos **poros alveolares (de Kohn)** pueden ser de gran importancia en algunos estados patológicos en los cuales la enfermedad pulmonar obstructiva bloquea el paso normal de aire a los alvéolos. Los alvéolos distales con respecto al sitio de bloqueo pueden continuar recibiendo aire, a través de los poros, desde un ácino o un lobulillo contiguo.

En la Figura 19.21 se presenta una reseña básica de la información relacionada con el sistema respiratorio.

■ IRRIGACIÓN SANGUÍNEA

Los pulmones tienen circulación tanto pulmonar como bronquial.

La **circulación pulmonar** irriga los capilares del tabique alveolar y deriva de la arteria pulmonar que sale del ventrículo derecho del corazón. Las ramas de la arteria pulmonar transcurren con los bronquios y los bronquíolos y llevan la sangre hasta los lechos capilares de los alvéolos. Esta sangre se oxigena y es recogida por los capilares venosos pulmonares que se reúnen para formar vénulas. Al final forman las cuatro venas pulmonares que devuelven la sangre al atrio izquierdo del corazón. El sistema venoso pulmonar está situado a cierta distancia de las vías respiratorias en la periferia de los segmentos broncopulmonares.

La **circulación bronquial**, a través de las arterias bronquiales

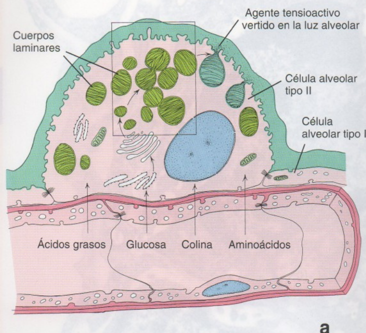


FIGURA 19.17 • Diagrama de una célula alveolar tipo II y microfotografía electrónica de cuerpos laminares. a. El agente tensioactivo (surfactante) es una mezcla oleosa de proteínas, fosfolípidos y lípidos neutros que se sintetiza en el retículo endoplasmático a partir de precursores que hay en la sangre. Estos precursores son glucosa, ácidos grasos, colina y aminoácidos. Los componentes proteicos del agente tensioactivo se producen en el RER y se almacenan en el citoplasma dentro de cuerpos laminares que se vacían en la luz del alvéolo. Con la ayuda de sus proteínas, el agente tensioactivo se distribuye sobre la superficie de las células epiteliales que revisten el alvéolo en la forma de una película delgada que reduce la tensión superficial. **b.** Microfotografía electrónica de gran aumento en la que se ve el patrón laminar típico de las vesículas de secreción de las células alveolares tipo II. Estas vesículas contienen las proteínas precursoras del agente tensioactivo pulmonar. 38.000 × (gentileza del Dr. A. Mercuri).

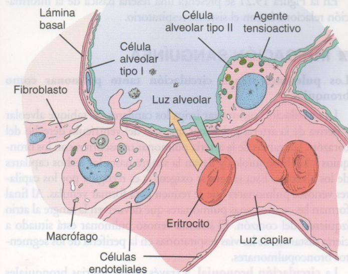


FIGURA 19.18 • Diagrama del tabique interalveolar. En este diagrama se ilustran las porciones delgada y gruesa del tabique interalveolar. La porción delgada forma la barrera hematogaseosa y tiene a su cargo la mayor parte del intercambio gaseoso que ocurre en el pulmón. Las *flechas* indican la dirección del intercambio de CO_2 y O_2 entre el espacio aéreo alveolar y la sangre. La porción gruesa del tabique interalveolar desempeña un papel importante en la distribución de los líquidos y en su dinámica. Contiene células del tejido conjuntivo. Obsérvese el macrófago en la porción gruesa que extiende sus prolongaciones hacia la luz del alvéolo.

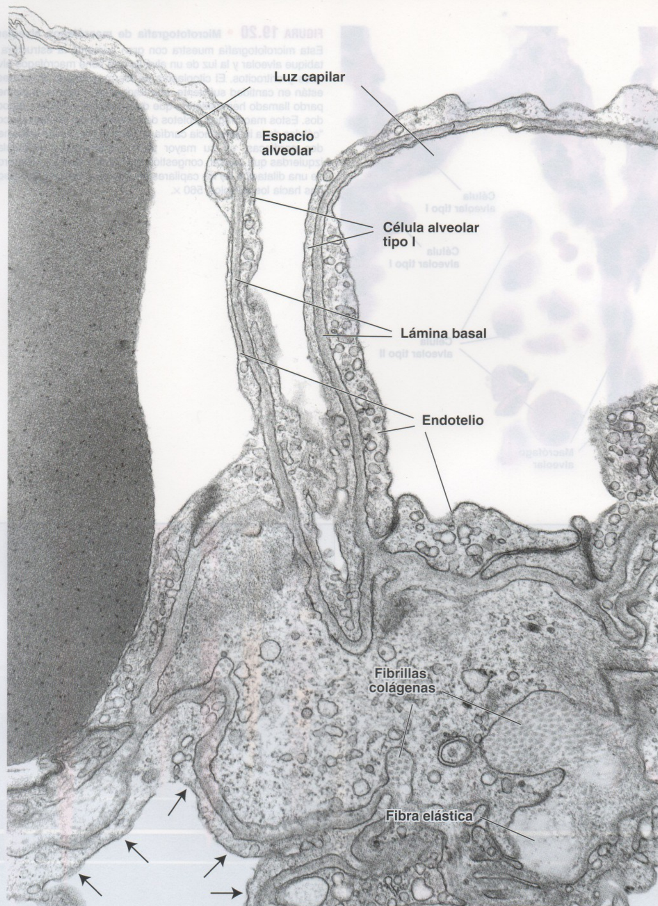


FIGURA 19.19 • **Microfotografía electrónica del tabique alveolar.** En esta microfotografía de gran aumento se ve la porción delgada de la barrera hematogaseosa donde está formada por células alveolares tipo I, células endoteliales capilares y las láminas basales fusionadas que comparten ambos tipos celulares. En la porción gruesa la célula alveolar tipo I (*flechas*) está apoyada sobre una lámina basal y del lado opuesto hay tejido conjuntivo en el que se destacan fibrillas colágenas y fibras elásticas. 33.000 ×.

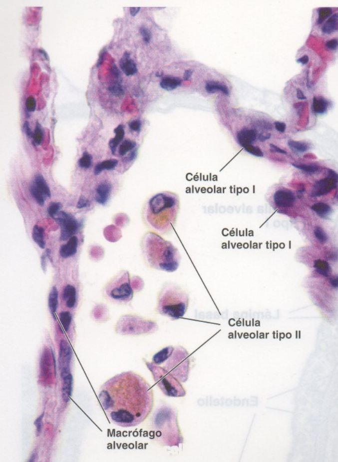


FIGURA 19.20 • **Microfotografía de macrófagos alveolares.** Esta microfotografía muestra con gran aumento la estructura del tabique alveolar y la luz de un alvéolo que tiene macrófagos alveolares y eritrocitos. El citoplasma de los macrófagos alveolares, si están en cantidad suficiente, con frecuencia contiene el pigmento pardo llamado hemosiderina que deriva de los eritrocitos fagocitados. Estos macrófagos repletos de hemosiderina (conocidos como "células de la insuficiencia cardíaca") son típicos de las enfermedades cardíacas, en su mayor parte insuficiencias ventriculares izquierdas que causan congestión pulmonar y edema. Esto produce una dilatación de los capilares alveolares y hemorragias pequeñas hacia los alvéolos. 560 ×.

Epitelio

Tráquea
Bronquio principal
Bronquio lobar
Bronquio segmentario
Bronquíolo terminal
Bronquíolo respiratorio
Conducto alveolar
Sacos alveolares
Alvéolos

PORCIÓN CONDUCTORA
PORCIÓN RESPIRATORIA

Células caliciformes
Células ciliadas
Glándulas
Cartílago hialino
Músculo liso
Fibras elásticas

FIGURA 19.21 • **Divisiones del árbol bronquial y reseña de sus características histológicas.**

• RECUADRO 19.2 Correlación clínica: fibrosis quística

La **fibrosis quística (mucoviscidosis)** es una enfermedad pulmonar obstructiva crónica de los niños y los adultos jóvenes. Es un trastorno autosómico recesivo causado por una mutación en un gen que recibe el nombre de **CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*** = regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística) y está ubicado en el cromosoma 7. El producto de este gen, la **proteína del canal de Cl^-**, participa en la modificación final del moco y las secreciones digestivas, el sudor y las lágrimas. Todas las mutaciones del gen CFTR conducen al transporte anormal del Cl^- a través del epitelio, de modo que se afecta la viscosidad de la secreción de las glándulas exocrinas. Casi todas las glándulas exocrinas secretan un moco de viscosidad anormal que obstruye los adenómeros y sus conductos excretores.

La evolución de la enfermedad está determinada principalmente por el grado de compromiso pulmonar. Al nacimiento, los pulmones son normales pero la proteína del canal de Cl^- defectuosa en el epitelio bronquial hace que disminuya la secreción de Cl^- y aumente la reabsorción de Na^+ y agua desde la luz (Fig. F19.2.1). Como consecuencia, la "barredora mucociliar" deja de funcionar en forma correcta y se acumula una secreción mucosa viscosa que es singularmente espesa. Es probable que la lesión pulmonar sea iniciada por la obstrucción de los bronquíolos. La obstrucción bronquiolar bloquea las vías aéreas y conduce a un engrosamiento de las paredes bronquiolares y a otras alteraciones degenerativas en los alvéolos. Debido a que en los pulmones permanecen atrapados líquidos, los pacientes con fibrosis quística sufren infecciones frecuentes de las vías respiratorias. La clonación del gen CFTR permitiría en el futuro cercano el uso de terapia génica.

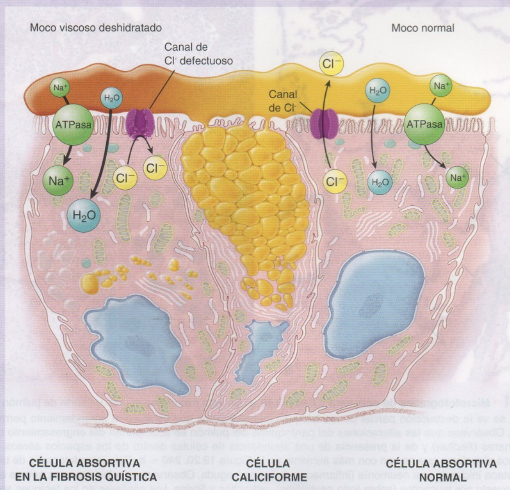


FIGURA F19.2.1 • Diagrama esquemático de la patología en la fibrosis quística. En la fibrosis quística la secreción de aniones Cl^- hacia la luz del árbol bronquial está muy disminuida a causa de la falta o el mal funcionamiento de la proteína del canal de cloro. La reabsorción de Na^+ desde la luz del árbol bronquial aumenta y produce la entrada de agua en la célula. Como consecuencia de esto se deshidrata y se torna muy viscosa la capa de moco que cubre la vía aérea. Este moco espeso es difícil de mover por el mecanismo de barredora mucociliar y obstruye la luz del árbol bronquial, lo cual obstaculiza el flujo aéreo.

• RECUADRO 19.3 Correlación clínica: enfisema y neumonía

El **enfisema** es un trastorno pulmonar que se caracteriza por un agrandamiento permanente de los espacios aéreos distales con respecto al bronquíolo terminal. Este agrandamiento es causado por la obstrucción crónica del flujo aéreo (con gran frecuencia por estrechamiento de los bronquíolos) y se acompaña de una destrucción de la pared alveolar (Fig. F19.3.1). En consecuencia, en esta enfermedad se reduce mucho la extensión de la superficie para el intercambio gaseoso. El enfisema es relativamente frecuente; se descubre en alrededor de la mitad de todas las autopsias y se reconoce con facilidad. Los patólogos identifican varios tipos de enfisema. Sin embargo, en la clínica es más importante la gravedad de la enfermedad que reconocer su tipo anatomopatológico específico. El enfisema con frecuencia es causado por la inhalación crónica de partículas exógenas como polvo de carbón, fibras textiles y polvillo de la construcción. No obstante, la causa más común es el humo del tabaco.

La destrucción de la pared alveolar puede asociarse con un exceso de lisis de elastina y otras proteínas estructurales en los tabiques alveolares. La elastasa y otras proteasas derivan de los neutrófilos, los macrófagos y los monocitos pulmonares. Una enfermedad genética específica, la **deficiencia de α_1-antitripsina**, causa tanto en los homocigotos como en los heterocigotos una forma de enfisema grave en particular. En los homocigotos suele ser mortal si no se trata, pero su gravedad puede reducirse con la administración del inhibidor exógeno de la enzima.

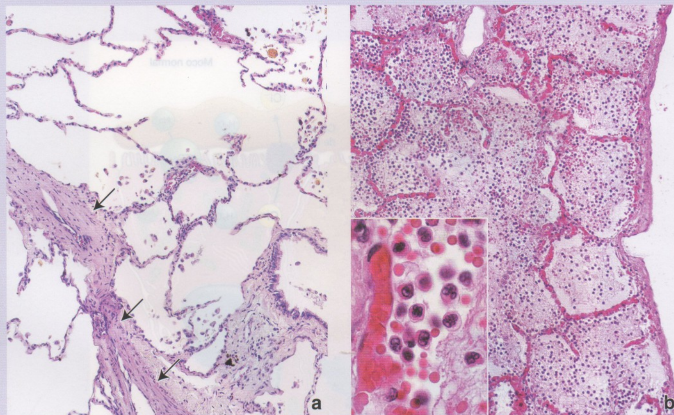


FIGURA F19.3.1 • **Microfotografías de enfisema y neumonía. a.** En esta microfotografía de un corte de pulmón de una persona con enfisema se ve la destrucción parcial de los tabiques interalveolares que conduce al agrandamiento permanente de los espacios aéreos. Obsérvese que las alteraciones del parénquima del pulmón se acompañan del engrosamiento de la pared de los vasos pulmonares (*flechas*) y de la presencia de una abundancia de células dentro de los espacios aéreos. Estas células son los macrófagos alveolares que se ven con más aumento en la Figura 19.20. 240 ×. **b.** Esta microfotografía de un corte de pulmón muestra la etapa inicial de una neumonía (inflamación pulmonar) aguda. Obsérvese que los espacios aéreos están llenos de un exudado compuesto por leucocitos (sobre todo neutrófilos), eritrocitos y fibrina. Los capilares en los tabiques alveolares están dilatados y congestionados de eritrocitos. Los patólogos llaman estado de hepatización roja a esta etapa de la neumonía. En esta etapa, en el examen macroscópico, la porción afectada del pulmón aparece roja (por los capilares dilatados), firme (por la falta de espacios aéreos) y pesada (por el exudado dentro de los alvéolos); el término *hepatización* surge de la semejanza del tejido pulmonar afectado con el del hígado. 240 ×. **Detalle.** Parte de un alvéolo visto con más aumento. Obsérvese el capilar congestivo y dilatado dentro del tabique alveolar. El espacio aéreo está repleto de neutrófilos y eritrocitos. En el ángulo inferior derecho se ve la organización inicial del exudado intraalveolar; nótese que la red de fibrina en desarrollo contiene un neutrófilo y varios eritrocitos que han quedado atrapados. 420 ×.

que son ramas de la aorta, irriga todo el tejido pulmonar excepto los alvéolos, o sea las paredes de los bronquios y los bronquíolos y el tejido conjuntivo pulmonar excepto el de los tabiques alveolares. Las ramas más finas del árbol arterial bronquial también desembocan en los capilares pulmonares. Por consiguiente, las circulaciones bronquial y pulmonar se anastomosan más o menos a la altura de la transición entre la porción conductora y la porción respiratoria de las vías aéreas. Las venas bronquiales drenan sólo el tejido conjuntivo de la región hiliar de los pulmones. La mayor parte de la sangre que llega a los pulmones a través de las arterias bronquiales los abandona a través de las venas pulmonares.

■ VASOS LINFÁTICOS

Un **drenaje linfático** pulmonar doble establece un paralelismo con la irrigación sanguínea doble. Un grupo de vasos linfáticos drena el parénquima pulmonar y sigue las vías aéreas hasta el hilio. A lo largo del trayecto de los vasos de mayor calibre hay ganglios linfáticos. Un segundo grupo de vasos linfáticos drena la superficie pulmonar y transcurre en el tejido conjuntivo de la **pleura visceral**, que es una membrana serosa compuesta por un mesotelio superficial y su tejido conjuntivo subyacente.

■ INERVACIÓN

La mayor parte de los nervios que inervan el pulmón no se ven con el microscopio óptico. Son componentes de las divisiones simpática y parasimpática del sistema nervioso autónomo y median reflejos que modifican las dimensiones de las vías aéreas (y los vasos sanguíneos) por contracción del músculo liso que hay en sus paredes.

• LÁMINA 69 Mucosa olfatoria

La mucosa olfatoria está ubicada en el techo y en parte de las paredes medial y lateral de la cavidad nasal. Su epitelio seudoestratificado es más grueso que el epitelio no sensorial y sirve como receptor del olfato. El epitelio olfatorio consiste en **células olfatorias, células de sostén (sustentaculares), células basales** y **células en cepillo**.

Las células olfatorias son neuronas bipolares. La región apical de la célula está expandida en una vesícula olfatoria desde la cual se extienden cilios inmóviles, que son los verdaderos receptores, hacia las secreciones superficiales. La región celular basal se adelgaza para formar una prolongación axónica que se introduce en la lámina propia y se reúne con los axones de otras células receptoras para formar el nervio olfatorio. Una característica prominente de estos axones es su asociación con células de Schwann grandes y cuboides, lo cual le imparte al nervio un aspecto poco habitual.

Las células de sostén son células cilíndricas con microvellosidades apicales. Se unen a las células receptoras olfatorias a través de uniones adherentes y les proveen sostén mecánico y metabólico. Las células basales son células madre desde las que se diferencian células olfatorias y células de sostén. Las células en cepillo corresponden al mismo tipo celular que aparece en el epitelio de la mucosa respiratoria no sensorial.

La lámina propia está en contigüidad directa con el periostio. Contiene una abundancia de vasos sanguíneos y linfáticos, nervios mielínicos y amielínicos y **glándulas olfatorias (de Bowman)**. Éstas son glándulas tubuloalveolares serosas cuya secreción acuosa sirve como trampa y solvente para las sustancias odoríferas y lava continuamente la superficie olfatoria.

Mucosa olfatoria, cavidad nasal, ser humano, Azan, 75 ×.

En esta microfotografía de orientación se muestra con poco aumento parte de la pared de la cavidad nasal. Se señala la **mucosa olfatoria** *(OM)* y el hueso etmoides *(EB)* contiguo. La mucosa olfatoria está adherida en forma directa al hueso y no hay submucosa. Sin embargo, en esta muestra la mucosa se ve separada del tejido óseo a causa de la retracción, un artefacto de técnica que ocurre con frecuencia. El **epitelio olfatorio** *(OEp)* es seudoestratificado, como el de otras partes de la vía aérea; no obstante, es característicamente más grueso. Obsérvese el epitelio habitual de la mucosa respiratoria, es decir **seudoestratificado cilíndrico ciliado** *(REp)*, que aparece en el cuadrante inferior derecho de la microfotografía. La característica más útil para identificar la mucosa olfatoria es la abundancia de nervios amielínicos grandes *(N)* y **glándulas olfatorias (de Bowman)** de distribución amplia *(BG)* en el tejido conjuntivo de la mucosa. Nótese que la mucosa respiratoria contigua carece de nervios y exhibe una escasez relativa de glándulas.

Mucosa olfatoria, cavidad nasal, ser humano, Azan, 375 ×.

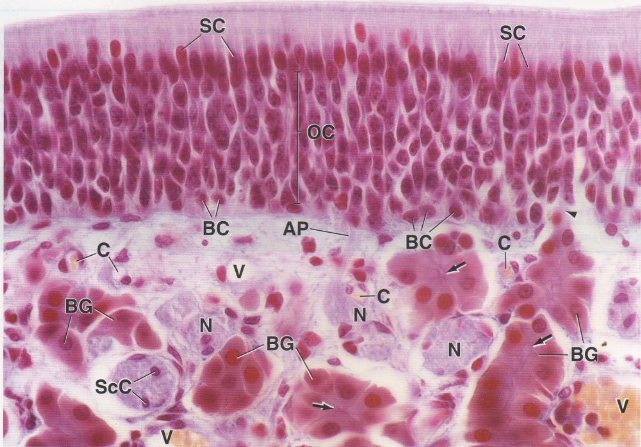
Con este aumento mayor es posible distinguir de modo general los tres tipos celulares principales del epitelio olfatorio de acuerdo con el aspecto y la ubicación de los núcleos, así como por ciertas características citoplasmáticas. Por ejemplo, los núcleos de las **células de sostén** *(SC)* son relativamente densos y están ubicados más cerca que ningún otro de la superficie epitelial. Están dispuestos en una sola capa casi nítida. La célula de sostén tiene una forma cilíndrica y se extiende por todo el espesor del epitelio desde la membrana basal. Justo debajo de esta capa nuclear se hallan los cuerpos celulares de las **células receptoras olfatorias** *(OC)*. Están ubicados a diferentes alturas en el espesor del epitelio. El examen minucioso de los núcleos de estas neuronas bipolares permite comprobar que contienen más eucromatina que los núcleos de las células de sostén y con frecuencia exhiben varios nucléolos. En este preparado los nucléolos se ven como pequeños corpúsculos redondeados rojos. En algunos casos, en particular cuando hay retracción, puede verse la prolongación dendrítica adelgazada que se extiende hacia la superficie de la mucosa olfatoria. Del mismo modo, a veces puede distinguirse una prolongación axónica en la región basal del epitelio. Las **células basales** *(BC)*, que son las menos abundantes entre los tipos celulares principales, se caracterizan por núcleos redondeados pequeños y citoplasma escaso. Están espaciadas de manera irregular y se ubican cerca de la membrana basal. Obsérvese que la mucosa olfatoria, a diferencia de la mucosa respiratoria, carece de células caliciformes.

La **lámina propia** contiene muchos vasos sanguíneos (capilares [*C*], venas [*V*]), linfáticos, nervios olfatorios *(N)* y glándulas olfatorias (de Bowman) *(BG)*. Las **glándulas de Bowman** son estructuras tubuloalveolares ramificadas que tienen una luz muy pequeña *(flechas)*. Los conductos excretores se extienden a partir de los adenómeros glandulares desde muy cerca del epitelio suprayacente *(punta de flecha)* y atraviesan directamente el epitelio para verter las secreciones en la superficie. Los conductos son muy cortos, por lo cual no es fácil identificarlos. Las prolongaciones axónicas muy delgadas *(AP)* de las células olfatorias a veces son visibles en la lámina propia antes de ser envainadas por las células de Schwann para formar los nervios olfatorios prominentes. Los núcleos que hay en los nervios olfatorios pertenecen a las células de Schwann *(ScC)*.

REFERENCIAS

A, arteria
AP, prolongación axónica
BC, células basales
BG, glándulas de Bowman
C, capilar
EB, hueso etmoides
ES, celdilla etmoidal
N, nervios olfatorios
OC, células olfatorias
OEp, epitelio olfatorio
OM, mucosa olfatoria
REp, epitelio seudoestratificado cilíndrico ciliado
SC, núcleos de células de sostén
ScC, núcleos de células de Schwann
V, vena
flechas, luz de las glándulas de Bowman
punta de flecha, conducto de una glándula de Bowman que se introduce en el epitelio

OEp
BG
OM
N
EB
A
REp
ES



• LÁMINA 70 Laringe

La laringe es la parte de las vías respiratorias ubicada entre la orofaringe y la tráquea que está especializada para la fonación. Está compuesta por un esqueleto cartilaginoso al cual están unidos músculos extrínsecos e intrínsecos y una superficie mucosa que cambia las características de su epitelio desde el seudoestratificado típico de la vía aérea hasta uno estratificado plano en las regiones sometidas a la abrasión por la corriente de aire. Los músculos mueven ciertos cartílagos con respecto a otros y al hacerlo producen una abertura mayor o menor de la glotis y una tensión mayor o menor de los pliegues vocales (cuerdas vocales verdaderas). De este modo se generan vibraciones de diferente longitud de onda en el aire que pasa y se producen sonidos.

Laringe, simio, H-E, 15 ×.
Los **pliegues vocales** son estructuras a la manera de crestas que tienen una orientación anteroposterior (ventrodorsal). En los cortes frontales los pliegues vocales *(VF)* se seccionan en sentido transversal, por lo que su aspecto es como el que se ve aquí. Los dos pliegues vocales y el espacio que hay entre ellos constituyen la glotis. Justo por arriba de cada pliegue vocal hay un receso alargado que recibe el nombre de **ventrículo laríngeo** *(V)* y por arriba de este ventrículo hay otro repliegue de la mucosa denominado **pliegue ventricular** *(VnF)* o, a veces, cuerda vocal falsa. Por debajo y laterales con respecto a los pliegues vocales están los músculos vocales *(VM)*. Dentro del pliegue vocal hay una gran cantidad de material elástico que, a pesar de ello, no suele ser obvio en los preparados de rutina teñidos con H-E. Este material elástico es parte del ligamento vocal (ligamento tiroaritenoideo), que adopta una dirección anteroposterior dentro del pliegue vocal y desempeña un papel importante en la fonación.

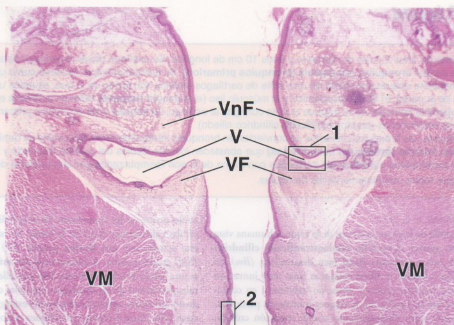
Pliegues ventricular y vocal, laringe, simio, H-E, 160 ×.
Las superficies del **pliegue vocal** y del pliegue ventricular enfrentadas que hay dentro del *rectángulo 1* de la microfotografía de arriba se muestran aquí con más aumento y rotadas 90° en el sentido de las agujas del reloj. En la parte medial (mitad superior de la imagen), ambos pliegues están revestidos por un **epitelio estratificado plano** *(SSE)*. Aquí, el contacto entre las superficies es considerable. Hacia lateral (mitad inferior de la imagen) las superficies están formadas por un **epitelio estratificado cilíndrico** *(SCE)*. El contacto entre estas superficies causa menos desgaste. En la lámina propia de la mucosa laríngea hay glándulas pequeñas *(Gl)*.

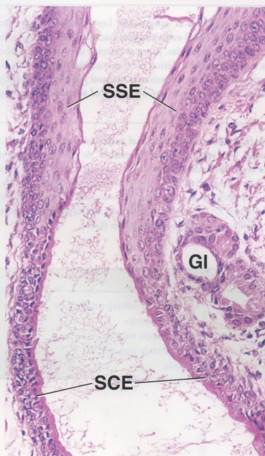
Cavidad infraglótica, laringe, simio, H-E, 160 ×.
Aquí se muestra con más aumento el contenido del *rectángulo 2* de la microfotografía de arriba. Esta región de la laringe situada por debajo de los ventrículos y la rima glottidis se comunica con la tráquea y recibe el nombre de cavidad infraglótica. En ella es visible la transición entre el **epitelio estratificado plano** *(SSE)* con sus células superficiales aplanadas y el **epitelio estratificado cilíndrico** *(SCE)* con sus células superficiales altas. La lámina propia está formada por tejido conjuntivo laxo que contiene glándulas *(Gl)*.

Cavidad infraglótica, laringe, simio, H-E, 160 ×.
Justo debajo de la porción de la laringe que se muestra en la microfotografía de arriba, el revestimiento epitelial cambia de nuevo para convertirse en el **epitelio seudoestratificado cilíndrico ciliado** *(PSE)* que se ve aquí. Obsérvense las columnas de citoplasma que indican claramente la índole cilíndrica de las células superficiales. En la parte superior de la imagen el epitelio es estratificado cilíndrico, mientras que en la parte inferior es seudoestratificado cilíndrico. El diagnóstico es difícil de establecer con el examen de una sola muestra como la que se ve aquí y se necesita más información para lograrlo. La información adicional es la presencia de cilios en el epitelio seudoestratificado cilíndrico; este epitelio de manera característica es ciliado. Aunque no es obvio en las microfotografías, debe destacarse que el epitelio estratificado cilíndrico tiene una distribución muy limitada y suele estar entre el epitelio estratificado plano y algunos otros tipos epiteliales (p. ej., seudoestratificado cilíndrico aquí o simple cilíndrico en la unión anorrectal [Lámina 64]). La lámina propia consiste en un tejido conjuntivo laxo muy celular que además contiene algunas glándulas *(Gl)*.

REFERENCIAS

Gl, glándulas
PSE, epitelio seudoestratificado cilíndrico
SCE, epitelio estratificado cilíndrico
SSE, epitelio estratificado plano
V, ventrículos
VF, pliegues vocales
VM, músculo vocal
VnF, pliegues ventriculares


VnF
V
1
VF
VM
VM
2


SSE
GI
SCE


SSE
SCE
GI


GI
PSE
GI

• LÁMINA 71 Tráquea

La **tráquea** es un tubo corto de unos 2,5 cm de diámetro y unos 10 cm de longitud. Se extiende desde la laringe hasta más o menos la mitad del tórax, donde se divide en dos **bronquios principales (bronquios primarios)**. Su función principal es servir como un conducto para el aire. La luz de la tráquea se mantiene abierta por medio de una serie de cartílagos hialinos con forma de C que, situados uno encima del otro, forman el marco estructural de la pared. El tejido fibroelástico y el músculo liso (el **músculo traqueal**) rellenan la brecha entre los extremos libres de los cartílagos en la superficie posterior de la tráquea que es contigua al esófago. La tráquea y los bronquios primarios están tapizados por el epitelio típico de las vías respiratorias (seudoestratificado cilíndrico ciliado).
Al introducirse en los pulmones, los bronquios primarios se convierten en bronquios intrapulmonares, los cuales se ramifican de inmediato para dar origen a los **bronquios lobares (bronquios secundarios)** que abastecen los dos lóbulos del pulmón izquierdo y los tres lóbulos del pulmón derecho. Dentro del parénquima pulmonar los cartílagos con forma de C son reemplazados por una cubierta de placas cartilaginosas (a veces superpuestas) que rodea completamente los bronquios.



Tráquea, ser humano, H-E, 90 ×.
En esta microfotografía de la pared posterior de la tráquea humana vista con poco aumento aparece el **epitelio seudoestratificado cilíndrico ciliado** *(EP)* sobre una **membrana basal** bien desarrollada *(Bm)*. La membrana basal, que consiste en fibras colágenas finas muy juntas, en realidad es una capa reticular gruesa y densa no habitual y, en consecuencia, parte de la lámina propia. En la tráquea humana es particularmente nítida y puede sufrir engrosamiento con la irritación crónica, como ocurre en los fumadores. En el epitelio se ve una abundancia de células caliciformes *(GC)* en la forma de espacios ovoides claros. Bajo este epitelio hay una **lámina propia** *(LP)* delgada y una submucosa *(SM)* gruesa y densa. A ambos lados del **músculo traqueal** *(TM)*, que es una banda de tejido muscular liso que rellena la brecha entre los extremos posteriores de los cartílagos traqueales con forma de C (no ilustrados) y sirve para separar la tráquea del esófago, se ven glándulas seromucosas *(Gl)*. Entre el esófago y la tráquea también hay tejido adiposo *(Ad)*.



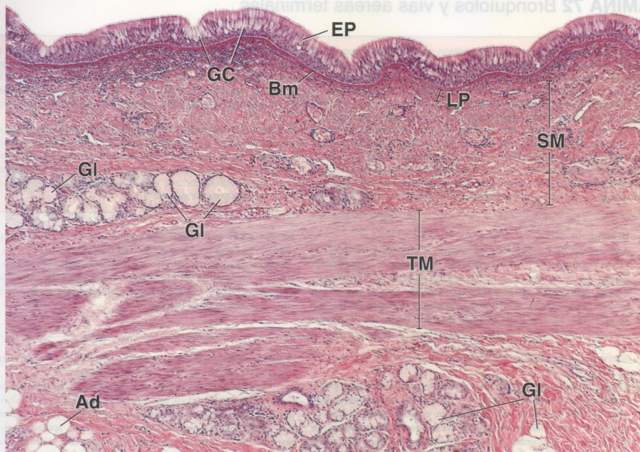
Tráquea, ser humano, H-E, 65 ×.
Esta microfotografía muestra la pared de la tráquea a la altura de un extremo de un cartílago traqueal con forma de C *(TC)*. En el **epitelio seudoestratificado cilíndrico ciliado** *(EP)* no se ven tantas células caliciformes como en la microfotografía de arriba. No obstante, la **membrana basal** *(Bm)* es clara, al igual que la **lámina propia** *(LP)* muy celular y la **submucosa** *(SM)* de la tráquea. De nuevo son obvias las glándulas seromucosas *(Gl)* bajo la submucosa. Los extremos de los haces del músculo traqueal *(TM)* están situados hacia la línea media, posteriores con respecto a las glándulas. Junto al extremo de uno de los haces musculares hay un nódulo linfático *(LN)* de tamaño pequeño. En el tejido conjuntivo que está entre el músculo traqueal y la pared del esófago (que no aparece en esta imagen) hay una cantidad significativa de adipocitos *(Ad)*.

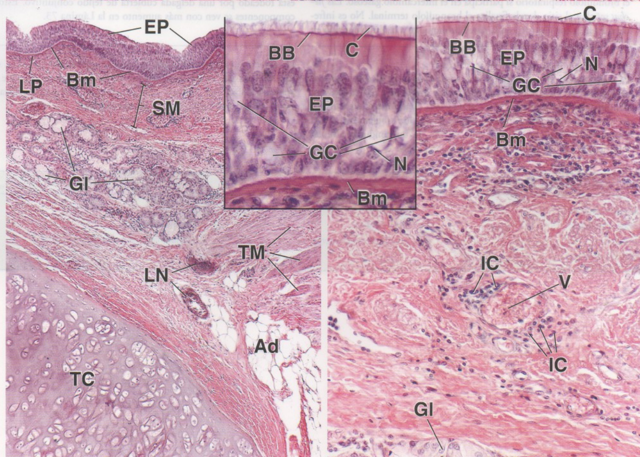


Tráquea, ser humano, H-E, 250 ×; detalle 500 ×.
En esta microfotografía de la pared traqueal vista con más aumento y en el **detalle** se identifican particularmente bien los cilios del **epitelio seudoestratificado cilíndrico ciliado** *(EP)*, al igual que la línea densa formada por los cuerpos basales ciliares *(BB)* en el citoplasma apical de las células epiteliales. Las **células caliciformes** *(GC)* se reconocen con facilidad y el desplazamiento de su núcleo aplanado *(N)* hacia la región celular basal es obvio. El espesor y la densidad de la **membrana basal** *(Bm)* son más fáciles de ver aquí que con el aumento menor de las otras microfotografías. Una vénula *(V)* con "fantasmas" de eritrocitos en su interior aparece en el medio de la submucosa y hay algunas células inflamatorias *(IC)*, casi con seguridad linfocitos, junto al vaso y distribuidas de modo bastante disperso en la submucosa pero con una densidad mayor en la lámina propia. En el extremo inferior de la microfotografía apenas se ven partes de algunas glándulas seromucosas *(Gl)*.

REFERENCIAS

Ad, tejido adiposo
BB, cuerpos basales
Bm, membrana basal
C, cilios
EP, epitelio
GC, células caliciformes
Gl, glándulas
IC, células inflamatorias
LN, nódulo linfático
LP, lámina propia
N, núcleo de células caliciformes
SM, submucosa
TC, cartílago traqueal
TM, músculo traqueal
V, vena


EP
GC
Bm
LP
SM
Gl
Gl
TM
Ad
Gl


EP
LP
Bm
SM
Gl
TM
LN
Ad
TC
BB
C
EP
GC
N
Bm
C
BB
EP
N
GC
Bm
IC
V
IC
Gl

• LÁMINA 72 Bronquíolos y vías aéreas terminales

El bronquio primario que entra en cada pulmón se divide en bronquios secundarios y terciarios más pequeños. Conforme los bronquios disminuyen de tamaño, algunos componentes de la pared desaparecen o se reducen en cantidad. Por último, la vía respiratoria adquiere características muy diferentes de las del bronquio y comienza a llamarse **bronquíolo**. Las características que distinguen el bronquíolo son la falta de cartílago, la pérdida de las glándulas submucosas y la desaparición gradual de las células caliciformes. El epitelio cambia de seudoestratificado cilíndrico ciliado a simple cilíndrico ciliado y algunas células cilíndricas incluso carecen de cilios. El músculo liso ocupa una porción relativamente mayor de la pared bronquiolar que de la pared bronquial.

Los bronquíolos de conducción de diámetro más pequeño (**bronquíolos terminales**) están tapizados por un epitelio simple cúbico ciliado que entre las células ciliadas tiene células de Clara (células que secretan un agente tensioactivo que impide la adhesión luminal de las paredes bronquiolares durante la espiración). Los **bronquíolos respiratorios** son la primera parte del árbol bronquial que permite el intercambio gaseoso. Los bronquíolos respiratorios constituyen una zona de transición en la que ocurre tanto conducción de aire como intercambio gaseoso. Las evaginaciones dispersas y de paredes delgadas que emite el bronquíolo respiratorio reciben el nombre de *alvéolos*; los alvéolos son las estructuras en las que ocurre el intercambio de gases entre el aire inspirado y los capilares sanguíneos.

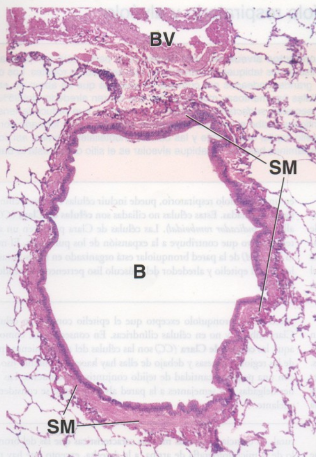
Bronquíolo, pulmón, ser humano, H-E, 75 ×.
Aquí aparece un **bronquíolo** típico. Junto al bronquíolo siempre hay vasos sanguíneos *(BV)*. Las características principales de la pared bronquiolar que se tornan obvias en la microfotografía son los haces de músculo liso *(SM)* y el epitelio de revestimiento (que se ve con más aumento en la Lámina 73). Un aumento mayor mostraría que el epitelio es ciliado. Es mínima la cantidad de tejido conjuntivo y con este aumento escaso no es conspicua. De todos modos está presente y separa el músculo en haces (es decir, que la capa muscular no es una capa única continua). El tejido conjuntivo contiene fibras colágenas y algunas fibras elásticas. En la pared del bronquíolo no hay glándulas. Alrededor del bronquíolo están los espacios aéreos o alvéolos, que forman la mayor parte de la sustancia del pulmón.

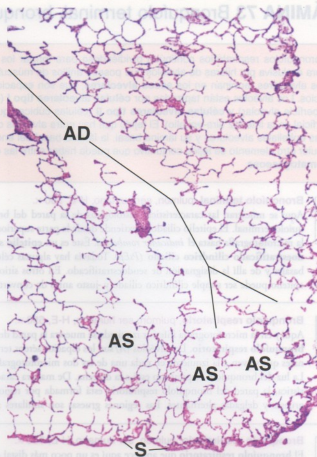
Bronquíolo terminal y bronquíolos respiratorios, pulmón, ser humano, H-E, 75 ×.
En esta microfotografía puede verse el corte longitudinal de un segmento corto de un bronquíolo *(B)* que se divide en dos **bronquíolos respiratorios** *(RB)*. La última porción de un bronquíolo que se dividirá en bronquíolos respiratorios recibe el nombre de **bronquíolo terminal**. No participa en el intercambio de gases entre el aire y la sangre; en cambio, el bronquíolo respiratorio sí participa en el intercambio gaseoso. Las *flechas* señalan el sitio donde finaliza el bronquíolo terminal. No es infrecuente hallar cartílago *(C)* en la pared bronquiolar a la altura del sitio en el que ocurre la ramificación, como se muestra aquí. Junto al bronquíolo hay vasos sanguíneos *(BV)* y un nódulo linfático *(L)*.
El bronquíolo respiratorio tiene una pared formada por dos componentes: uno consiste en recesos con una pared similar a la de los alvéolos y, por ende, capaz de intercambiar gases; el otro tiene una pared formada por células cúbicas pequeñas que parecen estar apoyadas sobre un pequeño haz de material eosinófilo. Este material es músculo liso que está rodeado por una delgada cubierta de tejido conjuntivo. Estos dos componentes se ven con más aumento en la Lámina 73.

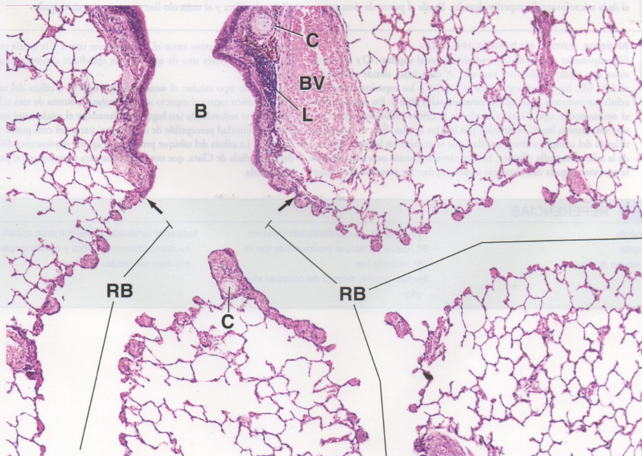
Alvéolos, pulmón, ser humano, H-E, 75 ×.
El componente más distal de la vía respiratoria es el alvéolo. Las vías aéreas distales conocidas como **conductos alveolares** *(AD)*, que son continuación de los bronquíolos respiratorios, están formadas exclusivamente por alvéolos distribuidos alrededor de una luz tubular central. Los grupos de alvéolos que surgen del extremo de un conducto alveolar constituyen los denominados **sacos alveolares** *(AS)*.
La superficie externa del tejido pulmonar está tapizada por una serosa *(S)*; ésta consiste en un revestimiento de células mesoteliales que están apoyadas sobre una pequeña cantidad de tejido conjuntivo. Ésta es la capa que los anatomistas llaman **pleura visceral**.

REFERENCIAS

AD, conducto alveolar
AS, sacos alveolares
B, bronquíolo
BV, vasos sanguíneos
C, cartílago
L, nódulo linfático
RB, bronquíolo respiratorio
S, serosa
SM, músculo liso
flechas, final del bronquíolo terminal


BV
SM
B
SM


AD
AS
AS
AS
S


C
BV
L
B
RB
C
RB

• LÁMINA 73 Bronquíolo terminal, bronquíolo respiratorio y alvéolo

Los bronquíolos respiratorios continúan dividiéndose para formar los **conductos alveolares**, vías aéreas cuya pared está compuesta de manera exclusiva por hileras de alvéolos que poseen anillos de músculo liso en los tabiques interalveolares con aspecto de rodetes. Los conductos alveolares terminan en los **sacos alveolares**, que son espacios grandes rodeados por cúmulos de alvéolos que se abren en estos espacios. Los alvéolos están tapizados por **células alveolares tipo I** (células pavimentosas muy delgadas que cubren alrededor del 95% de la superficie alveolar) y **células alveolares tipo II** (células cúbicas que secretan *surfactante*, un agente tensioactivo que reduce la tensión superficial en la interfaz aire-epitelio). El tejido que hay entre alvéolos contiguos recibe el nombre de **tabique alveolar** y está formado por las células epiteliales alveolares y su lámina basal, la lámina basal del endotelio capilar subyacente y las células endoteliales mismas, así como cualquier otro elemento de tejido conjuntivo que pueda haber entre las dos láminas basales. El tabique alveolar es el sitio donde está la **barrera hematogaseosa**.

Bronquíolo terminal, pulmón, ser humano, H-E, 550 ×.
Aquí se muestran las características histológicas de la pared del bronquíolo terminal. El epitelio ciliado se extiende desde la parte superior de la microfotografía hasta el *indicador romboidal*. Éste es un **epitelio seudoestratificado cilíndrico ciliado** *(PsEp)*. Todavía hay algunas células basales y de allí la designación de seudoestratificado. En otros sitios el epitelio puede ser simple cilíndrico ciliado y, justo antes de convertirse en un bronquíolo respiratorio, puede incluir células cúbicas o cilíndricas bajas no ciliadas. Estas células no ciliadas son **células de Clara** (*CC*, más allá del *indicador romboidal*). Las células de Clara producen un agente tensioactivo que contribuye a la expansión de los pulmones. El músculo liso *(SM)* de la pared bronquiolar está organizado en haces; otras células bajo el epitelio y alrededor del músculo liso pertenecen al tejido conjuntivo.

Bronquíolo respiratorio, pulmón, ser humano, H-E, 550 ×.
Aquí y en la microfotografía inferior izquierda se muestra la pared de un **bronquíolo respiratorio**. Los alvéolos *(A)* son los espacios aéreos terminales que se ven a la izquierda en cada una de las dos microfotografías. La luz del bronquíolo respiratorio está a la derecha. De manera característica, la pared del bronquíolo respiratorio está formada por regiones gruesas y delgadas alternantes. Las regiones gruesas son similares a la pared de un bronquíolo excepto que el epitelio consiste en células de Clara cúbicas y no en células cilíndricas. En consecuencia, como se ve aquí, las **células de Clara** *(CC)* son las células del revestimiento epitelial de las regiones gruesas y debajo de ellas hay haces de músculo liso *(SM)* con una pequeña cantidad de tejido conjuntivo interpuesto. Las regiones delgadas son semejantes a la pared alveolar y esto se considera más adelante.

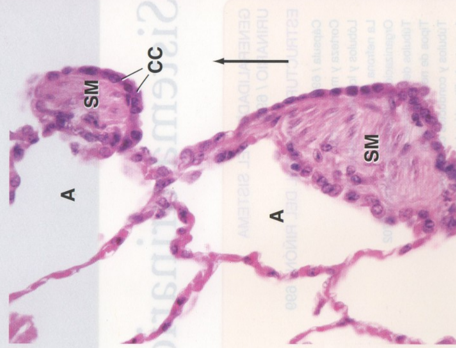
Bronquíolo respiratorio, pulmón, ser humano, H-E, 550 ×.
El **bronquíolo respiratorio** que aparece aquí es un poco más distal que el de la microfotografía superior derecha. Desde el punto de vista estructural, en esencia exhibe las mismas características que las del bronquíolo de la microfotografía de arriba, a la derecha, excepto que hay menos células de Clara y el músculo liso es un tanto más delgado.

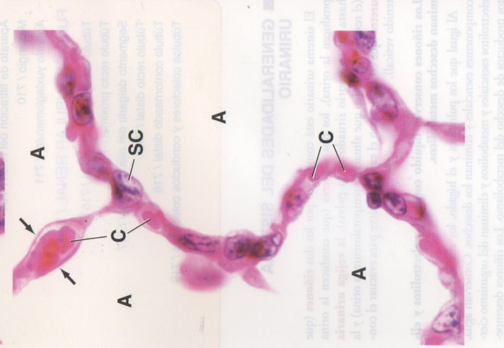
Alvéolos, pulmón, ser humano, H-E, 800 ×.
El componente central de la pared alveolar es el **capilar** *(C)* y en ciertos sitios hay tejido conjuntivo asociado. A cada lado, donde enfrenta el alvéolo *(A)*, hay interpuesta entre el capilar y los espacios aéreos una célula pavimentosa aplanada, el **neumonocito tipo I**. En algunos sitios el neumonocito tipo I está separado de la célula endotelial capilar por una sola lámina basal compartida por las dos células. Ésta es la porción delgada del complejo alveolocapilar, que se ve bien en la parte superior de la microfotografía *(flechas)*. El intercambio gaseoso ocurre a través de la porción delgada del complejo alveolocapilar. En otros sitios se interpone tejido conjuntivo entre el neumonocito tipo I y la célula endotelial del capilar; cada una de estas células epiteliales conserva su propia lámina basal.

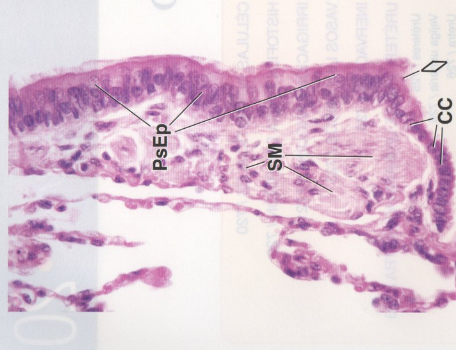
Un segundo tipo celular, el **neumonocito tipo II** o célula del tabique *(SC)*, también tapiza el espacio aéreo alveolar. La forma de esta célula es típicamente redondeada (en lugar de aplanada) y el núcleo está rodeado por una cantidad perceptible de citoplasma, parte del cual puede aparecer claro. La célula del tabique produce un agente tensioactivo diferente del de la célula de Clara, que también actúa para permitir que el pulmón se expanda.

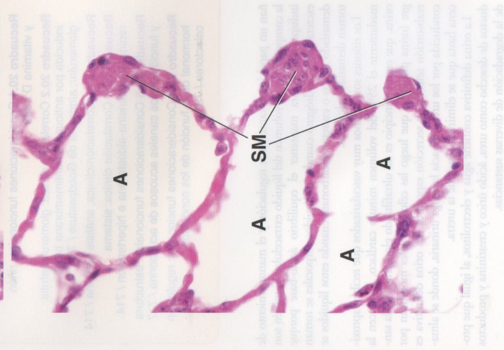
REFERENCIAS

A, alvéolo
C, capilar
CC, células de Clara
PsEp, epitelio seudoestratificado cilíndrico
SC, célula del tabique (neumonocito tipo II)
SM, músculo liso
flechas, porción delgada del complejo alveolocapilar
indicador romboidal, transición entre epitelio seudoestratificado cilíndrico y epitelio simple cilíndrico con células de Clara


A
SM
CC
A
SM


A
A
C
SC
A
C
A


PsEp
SM
CC


A
A
SM
A
A

Sistema urinario

GENERALIDADES DEL SISTEMA URINARIO

El sistema urinario está compuesto por los dos **riñones** (que producen la orina), los dos **uréteres** (que conducen la orina hasta un reservorio situado en la pelvis), la **vejiga urinaria** (el reservorio pélvico que almacena temporalmente la orina) y la **uretra** (que comunica con el exterior y sirve para evacuar el contenido vesical).

Los riñones conservan líquido corporal y electrolitos y eliminan desechos metabólicos.

Al igual que los pulmones y el hígado, los **riñones** recuperan componentes esenciales y eliminan los desechos. Conservan agua, electrolitos esenciales y metabolitos y eliminan del organismo ciertos productos de desecho del metabolismo. Los riñones desempeñan un papel importante en la regulación y el mantenimiento de la composición y el volumen del líquido extracelular. También son indispensables para mantener el equilibrio ácido-base porque excretan iones hidrógeno cuando los líquidos corporales se tornan demasiado ácidos o excretan bicarbonato cuando estos líquidos se tornan demasiado alcalinos.

Los riñones son órganos muy vascularizados que reciben aproximadamente el 25% del volumen minuto cardíaco. Producen la orina, que en un principio es un ultrafiltrado glomerular de la sangre (orina primaria) que luego las células renales modifican por reabsorción selectiva y secreción específica. La orina definitiva es conducida por los uréteres hacia la vejiga urinaria, donde se almacena hasta que se elimina a través de la uretra.

La orina definitiva contiene agua y electrolitos, al igual que productos de desecho como urea, ácido úrico y creatinina y productos de la degradación de diversas sustancias.

• RECUADRO 20.1 Consideraciones funcionales: riñón y vitamina D

A pesar de su nombre, la **vitamina D** en realidad es un precursor inactivo que sufre una serie de transformaciones para convertirse en la hormona activa por completo que regula la concentración plasmática del calcio (calcemia). En el organismo humano la vitamina D proviene de dos fuentes:

- **Piel**, en la que la **vitamina D_3 (colecalciferol)** se produce con rapidez por la acción de la luz ultravioleta sobre el precursor 7-dehidrocolesterol. La piel es la fuente principal de vitamina D_3, en especial en las regiones donde los alimentos no tienen suplemento de vitamina D. Un período de media hora a 2 horas de exposición a la luz solar por día puede proveer suficiente vitamina D para suplir las necesidades corporales diarias de esta vitamina.
- **Dieta**, de la cual se absorbe la vitamina D_3 en el intestino y se asocia con los quilomicrones.

En la sangre la vitamina D_3 se une a la **proteína fijadora de vitamina D** y se transporta hacia el hígado. La primera transformación ocurre en el parénquima hepático y comprende la hidroxilación de la vitamina D_3 para formar **25-OH vitamina D_3**. Este compuesto se libera en el torrente sanguíneo y sufre una segunda hidroxilación en los túbulos proximales de los riñones para producir la muy activa **1,25-$(OH)_2$ vitamina D_3 (calcitriol)**. El proceso es regulado en forma indirecta por un aumento de la concentración plasmática del Ca^{2+} (que desencadena la liberación de PTH) o en forma directa por una disminución de los fosfatos circulantes que, a su vez, estimula la actividad de la 1α-hidroxilasa responsable de la conversión de la 25-OH vitamina D_3 en la 1,25-$(OH)_2$ vitamina D_3 activa. La 1,25-$(OH)_2$ vitamina D_3 activa estimula la absorción intestinal de Ca^{2+} y fosfato y la movilización del Ca^{2+} de los huesos. Por consiguiente, esta vitamina es necesaria para el desarrollo y el crecimiento normales de los huesos y los dientes. La **vitamina D_2 (ergocalciferol)**, un compuesto relacionado, sufre los mismos pasos de conversión que la vitamina D_3 y produce los mismos efectos biológicos.

Los pacientes con **enfermedades renales (nefropatías) crónicas** en etapa terminal no pueden convertir en forma adecuada la vitamina D en los metabolitos activos, lo cual produce una deficiencia de vitamina D_3. En los adultos la deficiencia de vitamina D_3 se manifiesta con trastornos de la mineralización ósea y una reducción de la densidad de los huesos. Por consiguiente, los pacientes con nefropatías crónicas, en especial los sometidos a hemodiálisis prolongada, con frecuencia reciben suplementos de vitamina D_3 y calcio para evitar la alteración grave de la homeostasis cálcica producto del hiperparatiroidismo secundario, una complicación que prevalece en estas personas. En los niños la deficiencia de vitamina D_3 causa **raquitismo**, una enfermedad deformante de los huesos por trastornos en la osificación.

El riñón también funciona como un órgano endocrino.

Las **actividades endocrinas** de los riñones comprenden:

- Síntesis y secreción de la hormona glucoproteica **eritropoyetina (EPO)**, que actúa sobre la médula ósea y regula la formación de los eritrocitos (eritropoyesis) en respuesta a una disminución de la concentración de oxígeno en la sangre. La EPO es sintetizada por las células endoteliales de los capilares peritubulares en la corteza renal y actúa sobre receptores específicos que se expresan en la superficie de las células progenitoras eritrocíticas (Er-P) de la médula ósea. **La forma recombinante de la eritropoyetina (RhEPO) se utiliza para el tratamiento de la anemia en los pacientes con nefropatía terminal. También se utiliza para tratar la anemia derivada de la supresión de la médula ósea que aparece en los pacientes con sida que se someten al tratamiento con fármacos antirretrovirales como la azidotimidina (AZT).**
- Síntesis y secreción de la proteasa ácida **renina**, una enzima que participa en el control de la tensión arterial y el volumen sanguíneo. La renina es producida por las células yuxtaglomerulares y escinde el angiotensinógeno circulante para producir angiotensina I (véase la p. 713).
- Hidroxilación de **25-OH vitamina D_3**, un precursor esteroide producido en el hígado, hacia su forma hormonal activa **1,25-$(OH)_2$ vitamina D_3**. Este paso es regulado principalmente por la hormona paratiroidea (PTH), que estimula la actividad de la enzima 1α-hidroxilasa y aumenta la producción de la hormona activa (véase el Recuadro 20.1).

■ ESTRUCTURA GENERAL DEL RIÑÓN

Los **riñones** son órganos grandes, rojizos, con forma de habichuela que están situados en el retroperitoneo a ambos lados de la columna vertebral. Se extienden desde la duodécima vértebra torácica hasta la tercera vértebra lumbar y el riñón derecho está ubicado apenas más bajo que el izquierdo. Cada riñón mide más o menos 12 cm de largo × 6 cm de ancho (del borde cóncavo al convexo) × 3 cm de espesor. En el **polo superior** de cada riñón, incluida dentro de la fascia renal y de una gruesa capa protectora de tejido adiposo perirrenal, hay una **glándula suprarrenal**. El **borde medial** del riñón es cóncavo y posee una incisura vertical profunda, denominada **hilio**, que permite la entrada y la salida de los vasos y los nervios renales y contiene el segmento inicial del uréter (dilatado a la manera de un embudo) llamado **pelvis renal**. Un corte frontal del riñón permite ver la relación entre estas estructuras tal como aparecen justo por dentro del hilio en un espacio conocido como seno renal (Fig. 20.1). Aunque no se ilustra en la figura, el espacio que hay entre estas estructuras y a su alrededor está ocupado en su mayor parte por tejido conjuntivo laxo y tejido adiposo.

Cápsula

La superficie del riñón está cubierta por una **cápsula** de tejido conjuntivo. La cápsula posee dos capas bien definidas: una capa externa de fibroblastos y fibras colágenas y una capa interna con un componente celular de miofibroblastos (Fig. 20.2). La contractili-

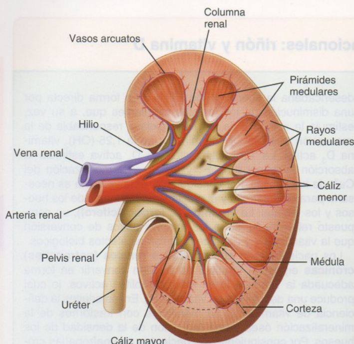


FIGURA 20.1 • Diagrama de la estructura del riñón. El diagrama ilustra un riñón hemiseccionado para poner de manifiesto la organización estructural interna.

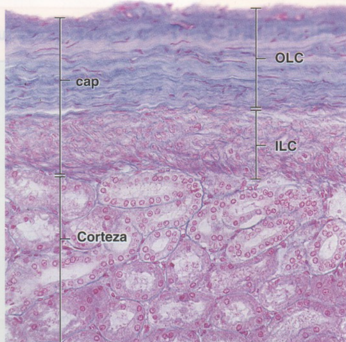


FIGURA 20.2 • Microfotografía de la cápsula de un riñón humano. En esta microfotografía de un corte teñido con Mallory-Azan se ve la cápsula (*cap*) y parte de la corteza subyacente. La capa externa de la cápsula (*OLC*) está compuesta por tejido conjuntivo denso. Los fibroblastos en esta parte de la cápsula son relativamente escasos; sus núcleos aparecen como siluetas estrechas, alargadas y rojizas contra un fondo azul que corresponde a las fibras colágenas teñidas. La capa interna de la cápsula (*ILC*) está formada por una gran cantidad de miofibroblastos cuyos núcleos tienen un aspecto rojizo, redondeado o alargado según su orientación en el corte. Obsérvese que las fibras colágenas en esta capa son relativamente escasas y que los núcleos de los miofibroblastos son más abundantes que los de los fibroblastos de la capa externa de la cápsula. 180 ×.

dad de los miofibroblastos contribuiría a resistir las variaciones de presión y volumen que pueden acompañar las variaciones de la función renal. No obstante, su papel específico se desconoce. La cápsula se introduce a la altura del hilio para formar la cubierta de tejido conjuntivo del seno y se continúa con el tejido conjuntivo que forma las paredes de los cálices renales y la pelvis renal (véase la Fig. 20.1).

Corteza y médula

El examen a simple vista de la superficie de corte de un riñón fresco hemiseccionado permite comprobar que su sustancia está dividida en dos regiones bien definidas:

- **Corteza**, que es la parte externa pardo rojiza.
- **Médula**, que es la parte interna mucho más pálida.

El color que se ve en la superficie de corte del riñón no fijado es un reflejo de la distribución de la sangre dentro del órgano. Más o menos el 90 a 95% de la sangre que pasa por los riñones está en la corteza y sólo el 5 a 10% está en la médula.

La corteza se caracteriza por los corpúsculos renales y sus túbulos asociados.

La **corteza** está compuesta por los corpúsculos renales, junto con los **túbulos contorneados** y los **túbulos rectos** de la **nefrona**, los **túbulos colectores**, los conductos colectores y una red vascular extensa. La **nefrona** es la unidad funcional básica del riñón y se describe más adelante. Los corpúsculos renales son estructuras esferoidales apenas visibles a simple vista. Constituyen el segmento inicial de la nefrona y poseen una red capilar singular denominada glomérulo.

El examen de un corte a través de la corteza, que sea perpendicular a la superficie del riñón, deja ver una serie de estriaciones verticales que parece que se irradian desde la médula (véase la Fig. 20.1). Estas estriaciones son los **rayos** o **radios medulares** (de Ferrein). El nombre hace alusión a su aspecto porque parece que las estriaciones emanaran como rayos desde la médula. Desde la médula hacia la corteza se proyectan unos 400 a 500 radios medulares.

Cada radio medular es una aglomeración de túbulos rectos y de conductos colectores.

Cada radio medular contiene **túbulos rectos** de las nefronas y **conductos colectores**. Las regiones situadas entre los radios medulares contienen los corpúsculos renales, los túbulos contorneados de las nefronas y los túbulos colectores. Estas regiones se conocen como **laberintos corticales**. Cada nefrona con su **túbulo colector** (que se comunica con un conducto colector en el radio medular) forma un **túbulo urinífero**.

La médula se caracteriza por túbulos rectos, conductos colectores y una red capilar especial, los vasos rectos.

Los **túbulos rectos** de las nefronas y los **conductos colectores** continúan de la corteza a la médula. Están acompañados por una red capilar, los **vasos rectos**, de disposición paralela a los diversos túbulos. Estos vasos forman la parte vascular del **sistema intercambiador de contracorriente** que regula la concentración de la orina.

Los **túbulos de la médula**, a causa de su distribución y sus diferencias de longitud, en conjunto forman varias estructuras cónicas llamadas **pirámides renales** o **pirámides medulares** (de Malpighi). Por lo general, en el riñón humano hay de 8 a 12 pirámides, pero puede haber hasta 18. Las bases de las pirámides están orientadas hacia la corteza, mientras que sus vértices apuntan hacia el seno renal. Cada pirámide está dividida en una zona externa o **médula externa** (contigua a la corteza) y una zona interna o **médula interna**. La médula externa se subdivide a su vez en una **franja interna** y una **franja externa**. Esta división en zonas y franjas se ve bien en los cortes sagitales de las pirámides de especímenes frescos. Son un reflejo de la ubicación de las distintas partes de la nefrona en diferentes alturas específicas dentro de las pirámides renales (Fig. 20.3).

Las columnas renales corresponden a tejido cortical situado dentro de la médula.

Los casquetes de tejido cortical que hay sobre las pirámides se extienden alrededor de las caras laterales de éstas para formar las **columnas renales** (de Bertin). Aunque contienen los mismos componentes que el resto del tejido cortical, las columnas renales se consideran una parte de la médula. En efecto, la cantidad de tejido cortical es tan abundante que "se derrama" por los lados de la pirámide como si fuera una gran bocha de helado sobre un cucurucho o barquillo cónico que sobresale de sus bordes y entra en contacto con la superficie lateral.

El vértice de cada pirámide, llamado **papila**, se proyecta dentro de un cáliz menor, que es una extensión con forma de copa de la pelvis renal. La punta de la papila, también conocida como **área cribosa**, está perforada por los orificios de desembocadura de los conductos colectores (Fig. 20.4). Los cálices menores son ramificaciones de los dos o tres **cálices mayores** que a su vez son las divisiones principales de la pelvis renal (véase la Fig. 20.1).

Lóbulos y lobulillos renales

La cantidad de lóbulos en un riñón es igual a la cantidad de pirámides medulares.

Cada **pirámide medular** y el tejido cortical asociado con su base y sus lados (la mitad de cada columna renal contigua) constituyen un **lóbulo** del riñón. La organización lobular del riñón es conspicua en el feto en desarrollo (Fig. 20.5). Cada lóbulo se ve como una convexidad en la superficie externa del órgano que suele desaparecer después del nacimiento. Sin embargo, las convexidades superficiales típicas del riñón fetal pueden persistir hasta la adolescencia y, en algunos casos, hasta la madurez. El riñón humano tiene 8 a 18 lóbulos. Los riñones de algunos animales tienen una sola pirámide; estos riñones se clasifican como unilobulares, en contraste con el riñón multilobular de los seres humanos.

Un lobulillo consiste en un conducto colector y todas las nefronas que drena.

Los **lóbulos renales** se subdividen en **lobulillos** que están formados por un radio medular central y el tejido cortical circundante (Fig. 20.6 y Lámina 75, p. 730). Aunque el centro o eje del lobulillo es fácil de identificar, los límites entre lobulillos contiguos no están marcados de manera nítida por tabiques de tejido conjuntivo. El concepto de lobulillo tiene un fundamento fisiológico importante; el radio medular que contiene el conducto colector de un grupo de nefronas que drenan en él constituye la unidad secretora renal. Es el equivalente de un lobulillo o unidad secretora glandular.

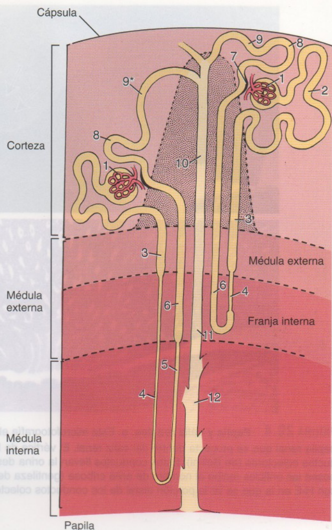


FIGURA 20.3 • **Diagrama de dos tipos de nefronas en el riñón y sus sistemas de conductos colectores asociados.** A la izquierda se ilustra una nefrona de asa larga y a la derecha una de asa corta. Se indica la posición relativa de la corteza, la médula, la papila y la cápsula. La región cónica invertida dentro de la corteza representa un radio medular. Las partes de la nefrona están numeradas: *1*, corpúsculo renal (glomérulo y cápsula de Bowman); *2*, túbulo contorneado proximal; *3*, túbulo recto proximal; *4*, rama descendente delgada; *5*, rama ascendente delgada; *6*, rama ascendente gruesa (túbulo recto distal); *7*, mácula densa situada en la porción final de la rama ascendente gruesa; *8*, túbulo contorneado distal; *9*, túbulo de conexión; *9**, túbulo colector que forma un arco (túbulo colector arqueado); *10*, conducto colector cortical; *11*, conducto colector medular externo; *12*, conducto colector medular interno (Kriz W, Bankir L. A standard nomenclature for structures of the kidney. The Renal Commission of the International Union of Physiological Sciences [IUPS]. Kidney Int 1988; 33:1-7. Modificado).

La nefrona

La nefrona es la unidad estructural y funcional del riñón.

La **nefrona** es la unidad estructural y funcional fundamental del riñón (véase la Fig. 20.3). Cada riñón humano contiene alrededor

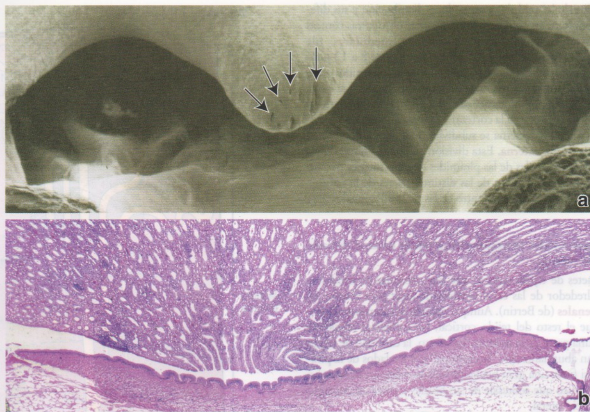


FIGURA 20.4 • Papila y cáliz renales. a. Esta microfotografía electrónica de barrido muestra la estructura cónica que corresponde a la papila renal que se proyecta dentro del cáliz renal. El vértice de la papila contiene los orificios (*flechas*) de desembocadura de los conductos colectores (de Bellini). Estos conductos llevan la orina desde las pirámides a los cálices menores. La superficie de la papila que posee los orificios recibe el nombre de área cribosa (gentileza del Dr. C. Craig Tisher). **b.** Microfotografía de un corte de la papila teñido con H-E en la que se ve la porción distal de los conductos colectores que se abren en el cáliz menor. 120 ×.

de 2 millones de nefronas. Las nefronas tienen a su cargo la producción de la orina y son el equivalente de la porción secretora de otras glándulas. Los conductos colectores realizan la concentración definitiva de la orina y son análogos de los conductos excretores de las glándulas exocrinas que modifican la composición del producto de secreción. A diferencia de lo que ocurre con las glándulas exocrinas típicas, en las cuales las porciones secretora y excretora surgen de un solo brote epitelial, las nefronas y sus túbulos colectores se originan a partir de primordios diferentes y recién después se conectan.

Organización general de la nefrona

La nefrona consiste en el corpúsculo renal y un sistema de túbulos.

Como ya se mencionó, el **corpúsculo renal** constituye el comienzo de la nefrona. Está compuesto por un **glomérulo**, que es un ovillejo capilar formado por 10 a 20 asas capilares, rodeado por una estructura epitelial bilaminar caliciforme llamada **cápsula renal** o **cápsula de Bowman**. La cápsula de Bowman es la porción inicial de la nefrona donde la sangre que fluye a través de los capilares glomerulares se filtra para producir el **ultrafiltrado glomerular**. Los capilares glomerulares reciben la sangre desde una **arteriola aferente** y la envían a una **arteriola eferente** que luego se ramifica para formar una red capilar nueva que irriga los túbulos renales. El sitio donde la arteriola aferente entra y la arteriola eferente sale a través de la hoja parietal de la cápsula de Bowman recibe el nombre de **polo vascular**. En el lado opuesto del corpúsculo renal está el **polo urinario**, donde comienza el túbulo contorneado proximal (véase la Fig. 20.7).

Las demás partes de la nefrona (partes tubulares) que siguen desde la cápsula de Bowman son:

- **Segmento grueso proximal**, compuesto por el túbulo contorneado proximal (pars convoluta) y el túbulo recto proximal (pars recta).
- **Segmento delgado**, que forma la parte delgada del asa de Henle.
- **Segmento grueso distal**, compuesto por el túbulo recto distal (pars recta) y el túbulo contorneado distal (pars convoluta).

El **túbulo contorneado distal** se comunica con el **túbulo colector**, con frecuencia a través de un túbulo de conexión, para así formar el túbulo urinífero, o sea la nefrona más el túbulo colector (véase la Fig. 20.3).

Túbulos de la nefrona

Los segmentos tubulares de la nefrona se designan según el trayecto que adoptan (contorneado o recto), según la ubicación (proximal o distal) y según el espesor de la pared (delgado o grueso).

A partir de la cápsula de Bowman, los segmentos secuenciales de la **nefrona** consisten en los túbulos siguientes:

- **Túbulo contorneado proximal**, que se origina en el polo urinario de la cápsula de Bowman. Sigue un curso muy tortuoso o

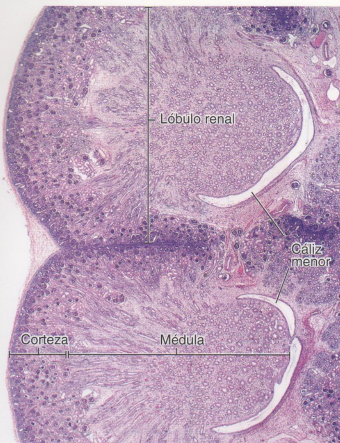


FIGURA 20.5 • Microfotografía de riñón fetal. En esta microfotografía de un corte de riñón fetal humano teñido con H-E se ve la corteza, la médula y dos pirámides asociadas. Obsérvese que cada convexidad de la superficie corresponde a un lóbulo renal. Durante la vida posnatal, estas convexidades lobulares desaparecen y el riñón adquiere una superficie lisa. 30 ×.

contorneado y luego entra en el radio medular para continuar como túbulo recto proximal.

- **Túbulo recto proximal**, que se conoce también como *rama descendente gruesa del asa de Henle* y desciende hacia la médula.
- **Rama descendente delgada del asa de Henle**, que es la continuación del túbulo recto proximal dentro de la médula. Describe un asa y retorna hacia la corteza.
- **Rama ascendente delgada del asa de Henle**, que es la continuación de la rama descendente delgada después de describir su asa.
- **Túbulo recto distal**, también conocido como *rama ascendente gruesa del asa de Henle*, que es continuación del asa ascendente delgada. El túbulo recto distal asciende a través de la médula y entra en la corteza en el radio medular para alcanzar la vecindad de su corpúsculo renal de origen. Luego el túbulo recto distal abandona el radio medular y entra en contacto con el polo vascular del corpúsculo renal del cual es originario. En este sitio las células epiteliales tubulares contiguas a la arteriola aferente del glomérulo se modifican para formar la **mácula densa**. Después el túbulo distal abandona la región del corpúsculo y se convierte en túbulo contorneado distal.
- **Túbulo contorneado distal**, que es menos tortuoso que el túbulo contorneado proximal; por consiguiente, en un corte del laberinto cortical hay menos siluetas de túbulos distales que de túbulos proximales. Por último, el túbulo contorneado distal desemboca en un conducto colector de un radio medular a través de un **túbulo colector arqueado** o de un túbulo más corto que se llama simplemente túbulo de conexión.

El asa de Henle constituye toda la porción con forma de U de una nefrona.

El túbulo recto proximal, la rama descendente delgada con su asa, la rama ascendente delgada y el túbulo recto distal en conjunto reciben el nombre de **asa de Henle**. En algunas nefronas, los segmentos delgados descendente y ascendente son muy cortos; en consecuencia, el asa puede estar formada por el túbulo recto distal.

Tipos de nefronas

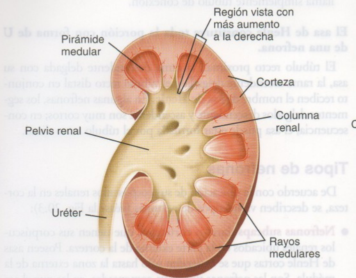
De acuerdo con la ubicación de sus corpúsculos renales en la corteza, se describen varios tipos de nefronas (véase la Fig. 20.3):

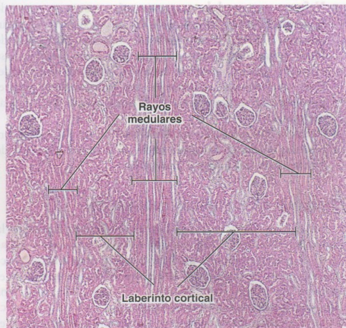
- **Nefronas subcapsulares** o **corticales**, que tienen sus corpúsculos renales ubicados en la parte externa de la corteza. Poseen asas de Henle cortas que se extienden sólo hasta la zona externa de la médula. Son las nefronas típicas ya comentadas, en las que el asa ocurre a la altura del túbulo recto distal.
- **Nefronas yuxtamedulares**, que son más o menos un octavo de la cantidad total de las nefronas. Sus corpúsculos renales están cercanos a la base de una pirámide medular. Tienen asas de Henle largas y segmentos delgados ascendentes largos que se extienden profundamente en la región interna de la pirámide. Estas características estructurales son indispensables para el mecanismo de concentración de la orina, que se describe más adelante.
- **Nefronas intermedias** o **mediocorticales**, que tienen sus corpúsculos renales en la región media de la corteza. Sus asas de Henle son de una longitud intermedia.

Túbulos y conductos colectores

Los túbulos colectores comienzan en el laberinto cortical en la forma de **túbulos de conexión** o de **túbulos colectores arqueados** y siguen hasta el radio medular donde se unen a los conductos colectores. Los conductos colectores de la corteza reciben el nombre de **conductos colectores corticales**. Cuando éstos alcanzan la médula cambian su designación a **conductos colectores medulares**. Estos conductos continúan su trayecto hacia el vértice de la pirámide donde confluyen en conductos colectores más grandes (de hasta 200 μm de diámetro), llamados **conductos papilares (conductos de Bellini)**, que se abren en un cáliz menor (véase la Fig. 20.4). La región de la papila que contiene los orificios de desembocadura de estos conductos colectores se conoce como **área cribosa**.

En resumen, el aspecto macroscópico del parénquima renal refleja la estructura de la nefrona. El corpúsculo renal y los túbulos contorneados proximal y distal están todos en los laberintos corticales y forman su sustancia. Las porciones de los túbulos rectos proximal y distal y las ramas delgadas descendente y ascendente del asa de Henle en la corteza están en los radios medulares y forman su mayor parte. Las ramas delgadas descendente y ascendente del asa de Henle están siempre en la médula. En consecuencia, la organización de las nefronas (y de los túbulos y conductos colectores) es la causa del aspecto característico de la superficie de corte del riñón, como puede verse en la Figura 20.6.





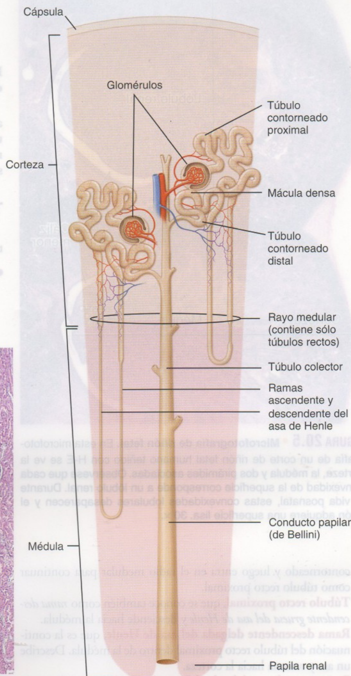


FIGURA 20.6 • Diagramas y microfotografía de un riñón humano adulto. El *diagrama* del *cuadrante superior izquierdo* corresponde a un riñón humano adulto hemiseccionado que se muestra con fines de orientación. El *diagrama* de la *derecha* corresponde a un aumento mayor de una porción del riñón en el que se destaca la relación de dos nefronas y sus túbulos y conductos colectores (*en amarillo*) con la corteza y la médula. La nefrona superior (una nefrona mediocortical) se extiende sólo por una corta distancia dentro de la médula y tiene un segmento delgado corto en el asa de Henle. La nefrona inferior (una nefrona yuxtamedular) posee un asa de Henle larga que se introduce profundamente en la médula. Ambas nefronas drenan en túbulos colectores dentro del rayo medular. La microfotografía muestra un corte de la corteza. La corteza está organizada en una serie de rayos medulares que contienen túbulos rectos y túbulos colectores y entre ellos los laberintos corticales que contienen los corpúsculos renales y sus túbulos contorneados proximales y distales asociados. Un lobulillo renal consiste en un rayo medular como su centro y la mitad del laberinto cortical contiguo de cada lado. 60 ×.

Aparato de filtración del riñón

El corpúsculo renal contiene el aparato de filtración del riñón, que consiste en el endotelio glomerular, la membrana basal glomerular subyacente y la hoja visceral de la cápsula de Bowman.

El **corpúsculo renal** es esferoidal y tiene un diámetro de 200 μm en promedio. Consiste en un ovillejo capilar glomerular y las hojas epiteliales visceral y parietal de la cápsula de Bowman circundante (Fig. 20.8). El aparato de filtración, que también recibe el nombre de **barrera de filtración glomerular** y está

FIGURA 20.7 • Estructura del corpúsculo renal. a. Este diagrama esquemático ilustra la organización del corpúsculo renal y las estructuras con que se relaciona en los polos vascular y urinario. Las células mesangiales están asociadas con el endotelio capilar y la membrana basal glomerular. Las células de la mácula densa del túbulo distal aparecen en una asociación estrecha con las células yuxtaglomerulares de la arteriola aferente y las células mesangiales extraglomerulares (Kriz W, Sakai T. Morphological aspects of glomerular function. En: Nephrology: Proceedings of the Tenth International Congress of Nephrology. London: Bailliere-Tindall; 1987. Modificado). **b.** Microfotografía de un corte teñido con H-E en el que se ve un corpúsculo renal. La mácula densa está muy cerca del polo vascular. 160 ×.

encerrado por la hoja parietal de la cápsula de Bowman, tiene tres componentes diferentes:

- **Endotelio de los capilares glomerulares**, que posee numerosas fenestraciones (Fig. 20.9). Estas fenestraciones son mayores (70 a 90 nm de diámetro), más abundantes y de contornos más irregulares que las fenestraciones de otros capilares. Además, el diafragma que cierra las fenestraciones en otros capilares falta en los capilares glomerulares. Las células endoteliales de los capilares glomerulares poseen una gran cantidad de canales acuosos de acuaporina 1 (AQP-1) que permiten el movimiento rápido del agua a través del epitelio. **Los productos de secreción de las células endoteliales, como el óxido nítrico (NO) o las prostaglandinas (PGE2), desempeñan un papel importante en la patogenia de varias glomerulopatías trombóticas.**
- **Membrana basal glomerular (MBG)**, una lámina basal gruesa (300 a 350 nm) que es el producto conjunto del endotelio y los podocitos, que son las células de la hoja visceral de la cápsula de Bowman. A causa de su espesor se destaca muy bien en los cortes histológicos teñidos con la técnica de PAS (ácido peryódico-reactivo de Schiff) (véase la Fig. 1.2, p. 6). La MBG se compone de una red formada por **colágeno tipo IV** (sobre todo cadenas α3, α4 y α5), **proteoglucanos** como la agrina y el perlecano, laminina, nidógeno, entactina y otras **proteínas multiadhesivas** (véase la p. 137). La MBG también puede verse mediante la aplicación de técnicas de inmunofluorescencia que utilizan anticuerpos contra una cadena α específica del colágeno tipo IV (Fig. 20.10). **La mutación del gen que codifica la cadena a5 del colágeno tipo IV da origen al síndrome de Alport (glomerulonefritis hereditaria), el cual se manifiesta con hematuria (sangre en la orina), proteinuria (presencia de cantidades importantes de proteína en la orina) e insuficiencia renal progresiva. En el síndrome de Alport la MBG sufre un engrosamiento irregular con laminación de la lámina densa y no puede cumplir una función de barrera de filtración eficaz.**
- **Hoja visceral de la cápsula de Bowman**, que contiene células especializadas llamadas **células epiteliales viscerales** o **podocitos**. Estas células emiten prolongaciones alrededor de los capilares glomerulares (Fig. 20.11 y Lámina 76, p. 732). Los podoci-

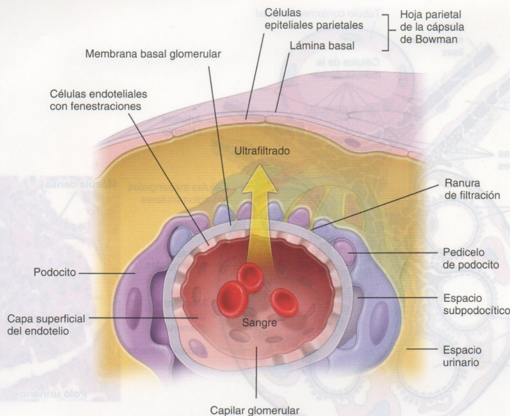


FIGURA 20.8 • **Diagrama esquemático de la barrera de filtración.** La *flecha* indica el movimiento del líquido plasmático a través de la barrera de filtración glomerular para formar el ultrafiltrado glomerular (orina primaria) que se acumula en el espacio urinario de la cápsula de Bowman. Obsérvense las capas de la barrera de filtración que consisten en las células endoteliales glomerulares fenestradas, la membrana basal glomerular y los podocitos con diafragmas de ranuras de filtración que se extienden entre sus pedicelos. Además, en este diagrama se ilustran la capa superficial glucoproteica del endotelio y el espacio subpodocítico.

tos surgen durante la embriogénesis de uno de los extremos ciegos de la nefrona en desarrollo mediante la invaginación del extremo del túbulo para formar una estructura calicial bilaminar.

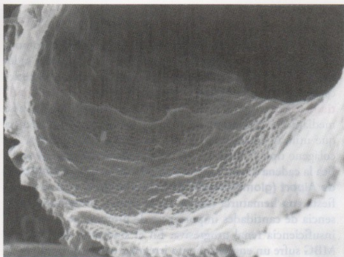


FIGURA 20.9 • **Microfotografía electrónica de barrido de la superficie interna de un capilar glomerular.** En la pared del capilar aparecen crestas horizontales formadas por el citoplasma de la célula endotelial. En el resto de la superficie hay fenestraciones abundantes que se ven como siluetas redondeadas y ovales oscuras. 5.600 × (gentileza del Dr. C. Craig Tisher).

La capa celular interna, es decir la capa celular visceral, está yuxtapuesta a la red capilar, el glomérulo, que se forma en este sitio. La capa externa de estas células, o sea la capa parietal, da origen al epitelio simple plano de la cápsula de Bowman. La estructura caliciforme al final se cierra para formar el corpúsculo esferoidal que contiene el glomérulo. Conforme se diferencian, los podocitos extienden prolongaciones alrededor de los capilares de las que surgen abundantes prolongaciones secundarias y terciarias, estas últimas denominadas **pedicelos**. Los pedicelos se interdigitan con los pedicelos de podocitos vecinos, un fenómeno que se comprueba claramente con el microscopio electrónico de barrido (MEB) (Fig. 20.12). Los espacios alargados entre los pedicelos interdigitados, que se conocen como **ranuras de filtración**, tienen unos 40 nm de ancho y están cubiertos por una membrana ultradelgada, el **diafragma de la ranura de filtración**, que cierra la ranura de filtración un poco por encima de la MBG (Fig. 20.13, *detalle*).

La nefrina es una importante proteína estructural del diafragma de la ranura de filtración.

Estudios recientes del **diafragma de la ranura de filtración** han permitido dilucidar su compleja estructura proteica que tiene una configuración laminar del tipo de una cremallera con una densidad central. Una proteína transmembrana, la **nefrina**, es un componente estructural y funcional fundamental del diafragma de la ranura de filtración. Las moléculas de nefrina que surgen de pedicelos

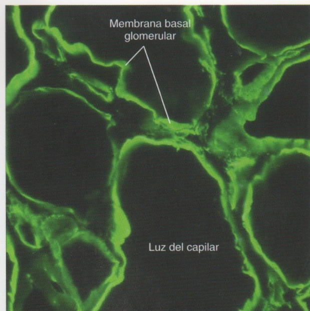


FIGURA 20.10 • Membrana basal glomerular del riñón humano teñida mediante inmunofluorescencia. La membrana basal glomerular (MBG) está compuesta por 5 (α1 a α5) de las 6 cadenas del colágeno tipo IV. Esta microfotografía de gran aumento de la MBG del glomérulo renal se obtuvo mediante el uso de anticuerpos monoclonales primarios contra la cadena α1 de las moléculas de colágeno tipo IV que se tornaron visibles con la aplicación de un anticuerpo secundario conjugado con fluoresceína, un colorante fluorescente. 1.200 × (gentileza del Dr. L. Barisoni).

enfrentados interaccionan en el centro de la ranura (interacciones homofílicas) y forman una densidad central con poros a ambos lados (Fig. 20.14). Esta lámina proteica intercelular también contiene otras moléculas de adhesión, como Neph-1, Neph-2, cadherina P, FAT1 y FAT2. El diafragma de la ranura de filtración está adherido con firmeza a numerosos filamentos de actina ubicados dentro de los pedicelos de los podocitos. Se ha descubierto que la regulación y el mantenimiento del citoesqueleto de actina de los podocitos son procesos decisivos para la regulación del tamaño, la permeabilidad y la selectividad de las ranuras de filtración. **Las mutaciones del gen de la nefrina (NPHS1) se asocian con síndrome nefrótico congénito, un trastorno caracterizado por proteinuria masiva y edemas.**

La capa superficial del endotelio de los capilares glomerulares y el espacio subpodocítico también realizan una contribución importante a la función glomerular general.

El aparato de filtración es una barrera semipermeable muy compleja con propiedades que permiten un ritmo acelerado de filtración del agua, el paso no restringido de moléculas pequeñas y medianas y la exclusión casi total de la albúmina y las otras proteínas séricas de tamaño mayor. En consecuencia, el aparato de filtración puede describirse como una barrera que tiene dos capas celulares discontinuas (el **endotelio de los capilares glomerulares** y la **hoja visceral de la cápsula de Bowman**) aplicadas a ambos lados de una capa extracelular continua, la **membrana basal glomerular**. Por tradición estas tres capas se han considerado la barrera de filtración glomerular. Sin embargo, otras dos capas importantes desde el punto de vista fisiológico (la capa superficial del endotelio de los capilares glomerulares y el espacio subpodocítico) se incluyen desde hace poco como parte del aparato de filtración.

- **Capa superficial del endotelio** de los capilares glomerulares. Esta capa consiste en una malla gruesa (200-400 nm) que posee hidratos de carbono abundantes y que se adhiere a la superficie luminal de las células endoteliales glomerulares. Contiene **glucocáliz**, que está formado por proteoglucanos de carga negativa (como perlecano, sindecano y versicano) unidos a la membrana plasmática y asociados con cadenas laterales de glucosaminoglucanos (como heparán sulfato y condroitín sulfato) y proteínas periféricas de la membrana. La superficie luminal del glucocáliz se cubre de **proteínas plasmáticas** (p. ej., albúmina) adsorbidas desde la sangre.
- **Espacio subpodocítico.** Corresponde al espacio estrecho ubicado entre los pedicelos con sus diafragmas de ranura de filtración por un lado y el cuerpo del podocito por el otro lado (véase la Fig. 20.13). Las reconstrucciones tridimensionales recientes de estos espacios han permitido comprobar su carácter interconectado pero estructuralmente restrictivo. Cubren alrededor del 60% del total de la superficie de la barrera de filtración glomerular y participarían en la regulación del flujo líquido glomerular a través del aparato de filtración.

La membrana basal glomerular (MBG) actúa como una barrera física y un filtro iónico selectivo.

Como se comentó antes, la **membrana basal glomerular (MBG)** contiene colágenos tipo IV y tipo XVIII, sialoglucoproteínas y otras glucoproteínas no colágenas (p. ej., laminina, fibronectina, entactina), así como proteoglucanos (p. ej., perlecano y agrina) y glucosaminoglucanos, en particular heparán sulfato (Fig. 20.15). Estos componentes están en sitios particulares de la MBG:

- La **lámina rara externa**, contigua a los pedicelos de los podocitos. Tiene una abundancia particular de polianiones, como el heparán sulfato, que impiden de manera específica el paso de moléculas con carga negativa.
- La **lámina rara interna**, contigua al endotelio capilar. Sus características moleculares son semejantes a las de la lámina rara externa.
- La **lámina densa**, la porción superpuesta de las dos láminas basales, emparedada entre las láminas raras. Contiene colágeno tipo IV organizado en una red que actúa como un filtro físico. El colágeno tipo XVIII, el perlecano y la agrina son la causa de la mayor parte de las cargas aniónicas que se encuentran en la membrana basal glomerular. La laminina y otras proteínas que hay en las láminas raras interna y externa participan en la adhesión de las células endoteliales y los podocitos a la MBG.

La MBG restringe el movimiento de partículas, por lo general proteínas, mayores de 70.000 Da o 3,6 nm de radio como, por ejemplo, la albúmina o la hemoglobina. Aunque la albúmina no es un componente habitual, a veces puede encontrarse en la orina, lo cual indica que el tamaño de esta proteína es cercano al tamaño del poro efectivo de la barrera de filtración. Los glucosaminoglucanos polianiónicos de las láminas raras tienen abundantes cargas negativas y restringen el movimiento de partículas y moléculas aniónicas a través de la MBG, incluso las de menos de 70.000 Da. A pesar de la capacidad de restricción proteica que tiene la barrera de filtración, varios gramos de proteínas la atraviesan a diario. Estas proteínas se reabsorben por endocitosis en el túbulo contorneado proximal. **La albuminuria**

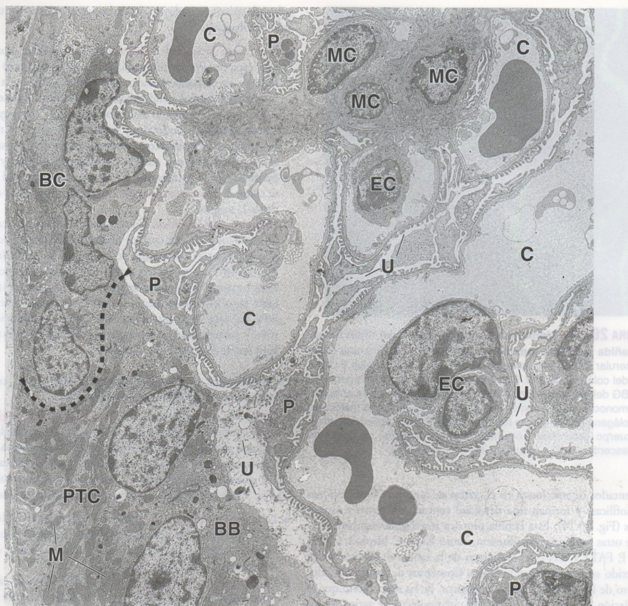


FIGURA 20.11 • **Microfotografía electrónica de transmisión de un glomérulo en la región del polo urinario.** Las regiones nuclear y perinuclear de las células endoteliales (*EC*) que tapizan los capilares glomerulares (*C*) sobresalen dentro de la luz vascular. En la superficie externa de los capilares están las prolongaciones de los podocitos (*P*). Por fuera de los podocitos se encuentra el espacio urinario (*U*). La cápsula de Bowman (*BC*) aparece a la izquierda; a la altura de la *línea de puntos* (señalada por las *puntas de flecha*) se continúa con las células del túbulo contorneado proximal (*PTC*). Obsérvese la gran cantidad de mitocondrias (*M*) en la región basal de estas células y el ribete en cepillo (*BB*) en la superficie apical en contacto con el espacio urinario. Cerca del ángulo superior derecho de la microfotografía aparecen los núcleos de tres células mesangiales (*MC*) contiguas. 4.700 ×.

(presencia de cantidades significativas de albúmina en la orina) o la hematuria (presencia de sangre en la orina) indica una lesión física o funcional de la MBG. En estos casos (p. ej., nefropatía diabética), la cantidad de sitios aniónicos, en especial en la lámina rara externa, está muy disminuida.

El diafragma de la ranura de filtración actúa como un filtro selectivo de tamaño.

Los estrechos poros alargados **(ranuras)** que forman los pedicelos de los podocitos y las membranas de las ranuras de filtración actúan como barreras físicas que restringen el paso de solutos y solventes a través del aparato de filtración. El descubrimiento de las proteínas específicas que forman el **diafragma de las ranuras** ha conducido a la adquisición de nuevos conocimientos acerca de la función del aparato de filtración del riñón. La mayor parte de las proteínas que hay en el diafragma son decisivas para el desarrollo y la función normales del riñón. A la arquitectura del diafragma de la ranura de filtración se deben las propiedades de verdadero filtro selectivo de tamaños que determinan las características de criba molecular que posee el glomérulo. Varios mecanismos impiden la obstrucción de los diafragmas de las ranuras de filtración, a saber, las cargas negativas de los glucosaminoglucanos de la MBG, las cargas negativas de la membrana celular de los podocitos y la función fagocítica de las células mesangiales del corpúsculo renal.

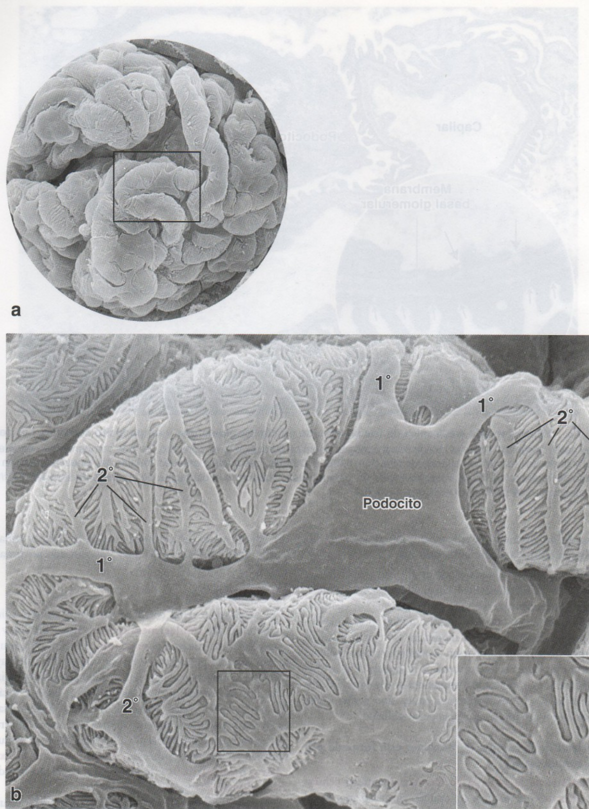


FIGURA 20.12 • **Microfotografía electrónica de barrido de un glomérulo. a.** Imagen de poco aumento que muestra el trayecto tortuoso de los capilares glomerulares cubiertos por los podocitos. 700 ×. **b.** Aumento mayor de la región incluida en el *rectángulo* de **a**. Obsérvese cómo el podocito y sus prolongaciones abrazan la pared del capilar. Las prolongaciones primarias (*1°*) del podocito dan origen a prolongaciones secundarias (*2°*) que a su vez dan origen a los pedicelos. El espacio que hay entre los pedicelos interdigitados es la llamada ranura de filtración. 14.000 ×. **Detalle.** Este aumento mayor de la región contenida en el *rectángulo* permite ver bien las ranuras de filtración y comprobar que pedicelos alternantes pertenecen a la prolongación secundaria de una célula, mientras que los pedicelos interpuestos pertenecen a la célula contigua. 6.000 ×.

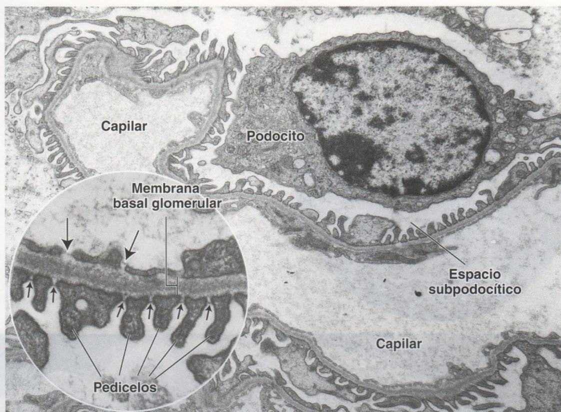


FIGURA 20.13 • **Microfotografía electrónica de transmisión de un capilar glomerular y un podocito contiguo.** Los pedicelos de los podocitos están apoyados sobre la lámina basal contigua al endotelio capilar y, en conjunto, los tres componentes –endotelio capilar, lámina basal y podocito– forman un aparato de filtración. 5.600 ×. **Detalle.** Las *flechas grandes* señalan las fenestraciones en el endotelio. Al otro lado de la lámina basal están los pedicelos de los podocitos. Obsérvese el diafragma de la ranura de filtración (*flechas pequeñas*) en los espacios entre pedicelos contiguos. 12.000 ×.

Los cambios de los distintos componentes del aparato de filtración influyen sobre las funciones mutuas.

La estructura y la composición moleculares de cada componente de la barrera de filtración glomerular tienen consecuencias importantes para los componentes contiguos de la barrera. Por ejemplo, los cambios moleculares en la MBG no sólo modifican la contribución de esta capa sino que también modifican la velocidad con la que los solutos y los solventes atraviesan el endotelio de los capilares glomerulares por un lado y la hoja visceral de la cápsula de Bowman por el otro. Además, es importante comprender que la barrera de filtración glomerular no es una estructura pasiva sino activa y que puede remodelarse y modificar su propia permeabilidad.

La hoja parietal de la cápsula de Bowman está formada por un epitelio simple plano.

La **hoja parietal de la cápsula de Bowman** contiene **células epiteliales parietales** que forman un epitelio simple plano. En el polo urinario del corpúsculo renal, la capa parietal se continúa con el epitelio cúbico del túbulo contorneado proximal (véanse las Figs. 20.7 y 20.11). **La proliferación de las células epiteliales parietales es una característica diagnóstica de ciertos tipos de glomerulonefritis (inflamación del glomérulo). Para un ejemplo de este tipo de enfermedad, véase el Recuadro 20.2.** El espacio entre las hojas visceral y parietal de la cápsula de Bowman recibe el nombre de **espacio urinario** o **espacio de Bowman** (véase la Fig. 20.11). Es el receptáculo para el ultrafiltrado (orina primaria) producido por el aparato de filtración del corpúsculo renal. A la altura del polo urinario del corpúsculo renal, el espacio urinario está en continuidad con la luz del túbulo contorneado proximal.

Mesangio

El corpúsculo renal contiene un grupo celular adicional que consiste en las **células mesangiales**. Estas células y su matriz extracelular constituyen el **mesangio**. Es muy obvio en el pedículo vascular del glomérulo y en los intersticios que hay entre los capilares glomerulares contiguos. Las células mesangiales tienen una posición similar a la de los podocitos porque están encerradas por la MBG (véase la Fig. 20.16). Las células mesangiales no están confinadas enteramente dentro del corpúsculo renal; algunas están fuera del corpúsculo a lo largo del polo vascular, donde también reciben el nombre de **células mesangiales extraglomerulares** o **células lacis** y forman parte del denominado **aparato yuxtaglomerular** (véase la Fig. 20.7).

Las siguientes son funciones importantes de las células mesangiales:

- **Fagocitosis** y **endocitosis**. Las células mesangiales eliminan de la MBG y del diafragma de la ranura de filtración residuos atrapados y proteínas aglomeradas, con lo que mantienen el filtro glomerular libre de detritos. También incorporan por endocitosis y procesan diversas proteínas plasmáticas e inmunocomplejos. La función principal de las células mesangiales es mantener la estructura y la función de la barrera glomerular.
- **Sostén estructural.** Las células mesangiales producen los com-

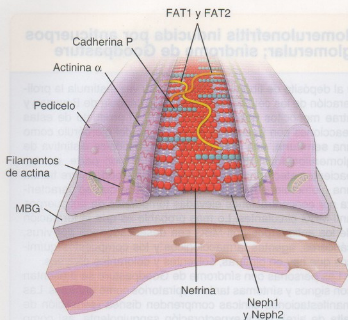


FIGURA 20.14 • **Diagrama del diafragma de la ranura de filtración.** El diafragma de la ranura de filtración es una estructura laminar compleja que se parece a una cremallera y está formada por la proteína transmembrana nefrina. Los dominios extracelulares de las nefrinas surgen de pedicelos enfrentados de podocitos vecinos y se interdigitan en el centro de la ranura para formar una densidad central con poros a ambos lados. Los dominios intracelulares de las nefrinas interaccionan con el citoesqueleto de actina dentro del citoplasma de los pedicelos. La lámina de moléculas de nefrina está reforzada cerca de su inserción en los pedicelos por las proteínas Neph1 y Neph2, las cuales interaccionan entre sí y con la nefrina. En esta región también se encuentran otras moléculas de adhesión, como cadherina P, FAT1 y FAT2. Obsérvese que los pedicelos de los podocitos están separados de las células endoteliales fenestradas que tapizan los capilares glomerulares por la membrana basal glomerular (MBG). (Tryggvason K, Patrakka J, Wartiovaara J. Hereditary proteinuria syndromes and mechanisms of proteinuria. N Engl J Med 2006; 354:1387-401. Redibujado).

ponentes de la matriz mesangial que provee sostén a los podocitos en las regiones donde la membrana basal epitelial falta o es incompleta (véase la Fig. 20.16).

- **Secreción.** Las células mesangiales sintetizan y secretan una variedad de moléculas como interleucina 1 (IL-1), PGE_2 y factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), que desempeñan un papel central en la respuesta a la lesión glomerular.
- **Modulación de la distensión glomerular.** Las células mesangiales tienen propiedades contráctiles. Antes se creía que la contracción de las células mesangiales podía aumentar el volumen sanguíneo intraglomerular y la presión de filtración. Estudios recientes han permitido comprobar que la contribución del mesangio a la velocidad de filtración glomerular es mínima y que las células mesangiales actuarían en la regulación de la distensión glomerular en respuesta al aumento de la presión de la sangre.
- **En la clínica se ha comprobado que las células mesangiales proliferan en ciertas enfermedades renales (nefropatías) en las que cantidades anormales de proteínas y de complejos proteicos quedan atrapados en la MBG. La proliferación de las células mesangiales es un signo prominente en la nefropatía por inmunoglobulina A (IgA) (enfermedad de Berger), en la glomerulonefritis membranoproliferativa, en la nefritis lúpica y en la nefropatía diabética.**

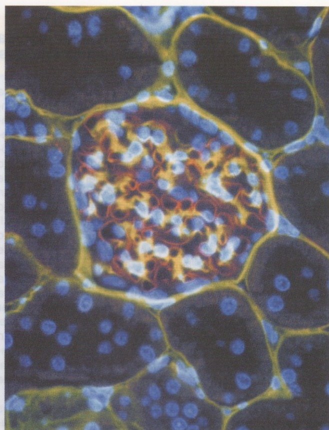


FIGURA 20.15 • **Glomérulo visto con inmunofluorescencia.** Esta microfotografía con exposición triple es del glomérulo de una rata adulta normal inmunoteñido con dos anticuerpos diferentes. Un anticuerpo reconoce componentes extracelulares específicos como el proteoglucano de heparán sulfato de la membrana basal (BM-HSPG, marcado con rodamina). El otro anticuerpo reconoce el proteoglucano de condroitín sulfato de la membrana basal (BM-CSPG, marcado con fluoresceína). Dado que es una microfotografía de exposición triple, donde las dos marcas fluorescentes se codistribuyen exactamente aparece un color amarillo. La fluorescencia azul corresponde a la tinción de contraste de los núcleos con el colorante nuclear de Hoechst. La microfotografía demuestra que hay una compartimentalización con respecto a las poblaciones de proteoglucanos glomerulares. La membrana basal capilar glomerular está compuesta exclusivamente por BM-HSPG, mientras que la matriz mesangial (*en amarillo*) contiene tanto BM-HSPG como BM-CSPG. La cápsula de Bowman parece que ha sido teñida intensamente sólo por los anticuerpos contra el BM-CSPG. 360 × (gentileza del Dr. Kevin J. McCarthy).

Desde el punto de vista embriológico, las células mesangiales y las células yuxtaglomerulares (que se comentan más adelante) derivan de precursores de células musculares lisas. Si bien las células mesangiales son claramente fagocíticas, son poco habituales en el sentido de que no derivan de las células precursoras normales del sistema fagocítico mononuclear, o sea, los monocitos circulantes.

Aparato yuxtaglomerular

El aparato yuxtaglomerular comprende la mácula densa, las células yuxtaglomerulares y las células mesangiales extraglomerulares.

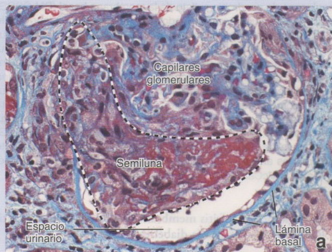
• RECUADRO 20.2 Correlación clínica: glomerulonefritis inducida por anticuerpos antimembrana basal glomerular; síndrome de Goodpasture

Como se comentó antes en la sección sobre el armado de la lámina basal (véase el Cap. 5, p. 139) el principal componente estructural de cualquier membrana basal, incluida la **membrana basal glomerular (MBG)**, es la molécula de **colágeno tipo IV**. Su estructura central se compone de tres monómeros de cadena α, cada uno correspondiente a un tipo o más de cadenas α conocidos para el colágeno tipo IV (véase el Cuadro 6.2, p. 165). Cada molécula tiene tres dominios: un dominio 7S aminoterminal, un dominio helicoidal colágeno intermedio y un dominio NC1 no colágeno carboxiloterminal. El conocimiento de la arquitectura molecular del colágeno tipo IV es fundamental para comprender la fisiopatología de las nefropatías glomerulares. Por ejemplo, una respuesta autoinmunitaria frente al dominio NC1 no colágeno de la cadena $\alpha3$ del colágeno tipo IV [$\alpha3$(IV)] en la MBG es la causa del desarrollo de **glomerulonefritis inducida por anticuerpos anti-MBG**. Este trastorno se caracteriza por el depósito lineal de anticuerpos de inmunoglobulina G (IgG) en la MBG. En algunas personas los anticuerpos anti-MBG pueden establecer una reacción cruzada con la membrana basal alveolar en los pulmones y producir el **síndrome de Goodpasture**.

La característica clínica del síndrome de Goodpasture es una glomerulonefritis (inflamación de los glomérulos) rápidamente progresiva y hemorragia pulmonar debida a la destrucción de la barrera hematogaseosa. En respuesta al depósito de IgG en el glomérulo se activa el sistema del complemento y los leucocitos circulantes elaboran una gran variedad de proteasas que conducen a la destrucción de la MBG y al depósito de fibrina. La fibrina, a su vez, estimula la proliferación de las células parietales de la cápsula de Bowman y atrae monocitos desde la circulación. El producto de estas reacciones con frecuencia se ve dentro del glomérulo como una **semiluna**, una característica microscópica distintiva de glomerulonefritis (Fig. F20.2.1). La mayor parte de los pacientes afectados por el síndrome de Goodpasture tienen una glomerulonefritis con semilunas grave que se caracteriza por concentraciones elevadas temporales de anticuerpos anti-MBG circulantes. Lo más probable es que la formación de los anticuerpos anti-MBG sea desencadenada por virus, cánceres, agentes farmacológicos y los compuestos químicos que hay en pinturas, solventes y colorantes diversos.

Las personas con síndrome de Goodpasture se presentan con signos y síntomas tanto respiratorios como urinarios. Las manifestaciones clínicas comprenden disnea (sensación de falta de aire), tos y expectoración sanguinolenta, así como hematuria (sangre en la orina), proteinuria (proteínas en la orina) y otros signos y síntomas de insuficiencia renal progresiva.

El objetivo terapéutico principal en el tratamiento del síndrome de Goodpasture consiste en eliminar de la sangre los anticuerpos patógenos circulantes. Esto se logra mediante la plasmaféresis, en la cual se extrae el plasma sanguíneo de la circulación y se reemplaza con líquido, proteínas o plasma de donante. Además, el tratamiento con fármacos inmunosupresores y corticosteroides es beneficioso para impedir que el sistema inmunitario produzca los autoanticuerpos patógenos.



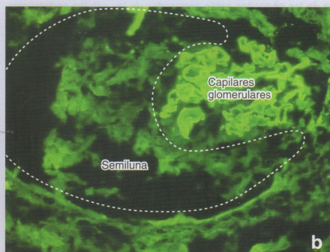


FIGURA F20.2.1 • **Microfotografía de un glomérulo en el síndrome de Goodpasture. a.** En esta muestra de biopsia renal teñida con la técnica tricrómica de Mallory las moléculas de colágeno en la matriz mesangial y en los capilares glomerulares se han coloreado de azul intenso. La tinción de color rojo brillante dentro del corpúsculo renal corresponde a fibrina que se filtró desde las asas capilares glomerulares hacia el espacio urinario. Se ha formado una semiluna celular (delimitada por la línea de puntos) por el depósito de fibrina infiltrada de macrófagos y células parietales de la cápsula de Bowman que han proliferado. El color azul claro que rodea el glomérulo es el reflejo de una reacción edematosa con contenido de células mediadoras de reacciones inflamatorias. Obsérvese la lámina basal de la hoja parietal de la cápsula de Bowman. 320 ×. **b.** Esta imagen de inmunofluorescencia del corpúsculo renal muestra la membrana basal glomerular marcada con anticuerpos dirigidos contra IgG humana y visualizada mediante el uso de anticuerpos secundarios conjugados con un colorante fluorescente. En el síndrome de Goodpasture las IgG se unen al dominio NC1 del colágeno tipo IV (cadena $\alpha3$) que se encuentra en la MBG. Obsérvese el espesor irregular de la MBG que rodea las asas capilares. El resto del espacio está ocupado por la semiluna celular. 360 × (gentileza del Dr. Joseph P. Grande).

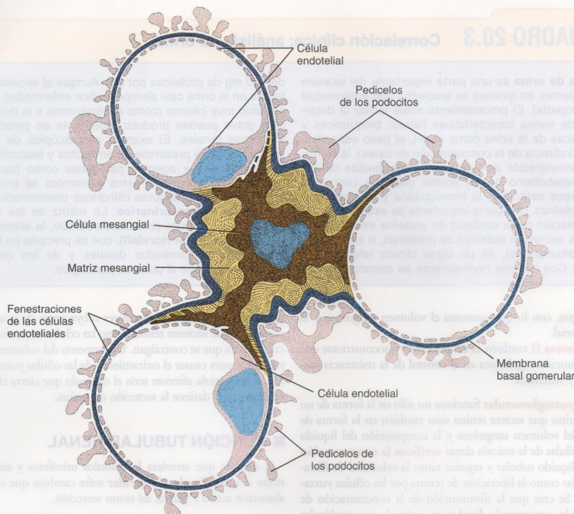


FIGURA 20.16 • **Diagrama esquemático de la relación entre las células mesangiales intraglomerulares y los capilares glomerulares.** La célula mesangial y su matriz circundante están encerradas por la lámina basal de los capilares glomerulares. Obsérvese que las células mesangiales están en el mismo compartimiento que el endotelio y que pueden estar en asociación estrecha tanto con la lámina basal como con las células endoteliales (Sakai T, Kriz W. The structural relationship between mesangial cells and basement membrane of the renal glomerulus. Anat Embryol 1987;176:373-386. Modificado).

En contigüidad directa con las arteriolas aferente y eferente y junto a algunas células mesangiales extraglomerulares en el polo vascular del corpúsculo renal está la porción terminal del túbulo recto distal de la nefrona. En este sitio la pared del túbulo contiene células que forman la denominada **mácula densa**. Con el microscopio óptico, las células de la mácula densa se distinguen porque son más estrechas y por lo general más altas que las otras células del túbulo distal (véase la Fig. 20.7). Los núcleos de estas células están muy juntos, incluso hasta el grado de aparecer parcialmente superpuestos, de ahí el nombre "mácula densa".

En esta misma región las células musculares lisas de la arteriola aferente (y, a veces, de la arteriola eferente) contigua están modificadas. Contienen gránulos de secreción y sus núcleos son esferoidales, a diferencia del núcleo alargado típico de las células musculares lisas. Estas **células yuxtaglomerulares** (véase la Fig. 20.7) necesitan tinciones especiales para que se vean sus vesículas de secreción en la microscopia óptica.

El aparato yuxtaglomerular regula la tensión arterial mediante la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

En algunas situaciones fisiológicas (ingesta reducida de sodio) o patológicas (disminución del volumen sanguíneo circulante por hemorragia o baja perfusión renal por compresión de las arterias renales) las células yuxtaglomerulares activan el **sistema renina-angiotensina-aldosterona**. Este sistema desempeña un papel importante en el mantenimiento de la homeostasis del sodio y la hemodinámica renal. Los gránulos de las células yuxtaglomerulares contienen una aspartil proteasa, llamada **renina**, que es sintetizada, almacenada y secretada hacia la sangre por estas células musculares lisas modificadas. En la sangre la renina cataliza la hidrólisis de una α_2-globulina circulante, el angiotensinógeno, para producir el decapéptido angiotensina I. Luego:

- La **angiotensina I** es convertida en el octapéptido activo **angiotensina II** por la **enzima convertidora de angiotensina (ACE)** que hay en las células endoteliales de los capilares pulmonares.
- La angiotensina II estimula la síntesis y la liberación de la hormona **aldosterona** desde la **zona glomerular de la corteza suprarrenal** (véase la p. 766).
- La **aldosterona**, a su vez, actúa sobre los conductos colectores para aumentar la reabsorción de sodio y la reabsorción concomi-

• RECUADRO 20.3 Correlación clínica: análisis de orina

El **análisis de orina** es una parte importante del examen de los pacientes en quienes se sospecha una enfermedad renal (nefropatía). El procedimiento suele incluir la determinación de varias características físicas, bioquímicas y microscópicas de la orina como el pH, el peso específico (medición indirecta de la concentración de iones), la bilirrubina, la concentración de compuestos intermedios derivados del metabolismo de los ácidos grasos y conocidos como cuerpos cetónicos, la hemoglobina y la concentración de proteínas. Una parte importante de este análisis es la determinación de la cantidad de proteína excretada en la orina. La excreción excesiva de proteínas, o sea la **proteinuria** (albuminuria), es un signo clínico relevante de nefropatía. Con la orina normalmente se excretan menos de 150 mg de proteínas por día. Aunque el exceso de proteínas en la orina casi siempre indica enfermedad renal, el ejercicio muy intenso (como el aerobismo) o la deshidratación grave pueden producir proteinuria en personas sin trastornos renales. El examen microscópico de la orina puede revelar la presencia de eritrocitos y leucocitos, cristales minerales y agentes patógenos como bacterias y hongos. Con frecuencia estos elementos se encuentran encerrados en estructuras cilíndricas denominadas precisamente **cilindros urinarios**. La matriz de los cilindros está formada por una proteína de 85 kDa, la **uromodulina (proteína de Tamm-Horsfall)**, que se precipita en la luz de los túbulos contorneados distales y de los conductos colectores durante el proceso patológico.

tante de agua, con lo que aumenta el volumen sanguíneo y la tensión arterial.

- La **angiotensina II** también es un poderoso vasoconstrictor que tiene una función reguladora en el control de la resistencia vascular renal y sistémica.

El **aparato yuxtaglomerular** funciona no sólo en la forma de un órgano endocrino que secreta renina sino también en la forma de un detector del volumen sanguíneo y la composición del líquido tubular. Las células de la mácula densa **verifican la concentración de Na^+** en el líquido tubular y regulan tanto la velocidad de filtración glomerular como la liberación de renina por las células yuxtaglomerulares. Se cree que la disminución de la concentración de Na^+ en el túbulo contorneado distal es un estímulo para moléculas transportadoras de iones singulares que se expresan en la membrana apical de las células de la mácula densa. Estas moléculas comprenden: cotransportadores de $Na^+/2Cl^-/K^+$, intercambiadores de Na^+/H^+ y canales de K^+ regulados por pH y calcio. La activación de las vías de transporte a través de la membrana modifica la concentración iónica intracelular en la mácula densa e inicia mecanismos de señalización mediante la liberación de diversos mediadores como el ATP, la adenosina, el óxido nítrico (NO) y las prostaglandinas (PGE_2). Estas moléculas actúan en forma paracrina y estimulan tanto las células yuxtaglomerulares subyacentes de la arteriola aferente para que secreten renina como las células musculares lisas vasculares para que se contraigan. Un aumento del volumen sanguíneo suficiente para causar el estiramiento de las células yuxtaglomerulares en la arteriola aferente sería el estímulo que cierra el circuito de retrocontrol y detiene la secreción de renina.

FUNCIÓN TUBULAR RENAL

A medida que atraviesa los túbulos uriníferos y colectores del riñón el **ultrafiltrado glomerular** sufre cambios que comprenden absorción activa y pasiva, así como secreción.

- Ciertas sustancias del ultrafiltrado se reabsorben, algunas de manera parcial (p. ej., agua, sodio y bicarbonato) y otras por completo (p. ej., glucosa).
- Otras sustancias (p. ej., creatinina y bases y ácidos orgánicos) se añaden al ultrafiltrado (es decir, la orina primaria) por la actividad secretora de las células tubulares.

En consecuencia, el volumen del ultrafiltrado se reduce de modo sustancial y la orina se torna hiperosmótica. Las asas de Henle largas y los túbulos colectores que transcurren paralelos

• RECUADRO 20.4 Correlación clínica: sistema renina-angiotensina-aldosterona e hipertensión

Durante muchos años los cardiólogos y los nefrólogos sospecharon que la **hipertensión esencial crónica**, la forma más común de hipertensión, estaba relacionada de alguna manera con una anomalía del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Sin embargo, en los pacientes afectados por esta enfermedad la concentración de renina en la orina de 24 horas solía ser normal. Recién cuando se demostró que un factor en el veneno de una serpiente sudamericana era un poderoso inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) pulmonar los investigadores contaron con una pista sobre la causa de la hipertensión esencial crónica y una nueva serie de fármacos con los que tratar esta enfermedad frecuente.

En la actualidad se cree que la "lesión" en la hipertensión esencial crónica es la producción excesiva de angiotensina II en los pulmones. El desarrollo de los denominados **inhibidores de la ACE** –captopril, enalapril y derivados relacionados del factor tóxico ofídico original– ha revolucionado el tratamiento de la hipertensión esencial crónica. Estos fármacos antihipertensivos no causan los efectos colaterales con frecuencia peligrosos de los diuréticos y los β-bloqueantes, que antes eran los productos farmacológicos más usados para el control de esta enfermedad.

a vasos sanguíneos de disposición similar, los vasos rectos, son el fundamento del mecanismo multiplicador de contracorriente que contribuye a concentrar la orina para tornarla hiperosmótica.

Túbulo contorneado proximal

El túbulo contorneado proximal es el sitio inicial y principal de reabsorción.

El **túbulo contorneado proximal** recibe el ultrafiltrado desde el espacio urinario de la cápsula de Bowman. Las células cúbicas del túbulo contorneado proximal poseen las complejas especializaciones superficiales asociadas con las células que se dedican a la absorción y al transporte de líquidos. Sus características son las siguientes:

- Un **ribete en cepillo** compuesto por microvellosidades rectas, bastante largas y muy juntas (Fig. 20.17).
- Un **complejo de unión** compuesto por una *zonula occludens* angosta que aísla el espacio intercelular lateral de la luz del túbulo y una *zonula adherens* que mantiene la adhesión entre las células vecinas.
- **Pliegues** o **plegamientos** ubicados en las superficies laterales de las células, que son prolongaciones aplanadas grandes que alternan con prolongaciones similares de células contiguas (véase la Fig. 20.16).
- Extensa **interdigitación de las prolongaciones basales** de células contiguas (Figs. 20.18 y 20.19).
- **Estriaciones basales**, que consisten en mitocondrias alargadas concentradas en las prolongaciones basales y con orientación vertical con respecto a la superficie basal (véase la Fig. 20.18)

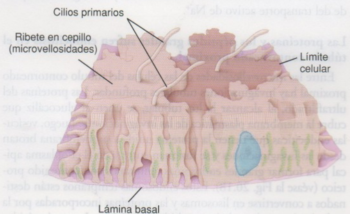


FIGURA 20.17 • Dibujo del aspecto tridimensional de las células del túbulo contorneado proximal. El dibujo, realizado en el nivel microscópico electrónico, ilustra la superficie de corte longitudinal de una célula a la derecha y una vista tridimensional de la superficie basolateral de otra célula con una superficie de corte longitudinal parcial a la izquierda. Aquí, las partes interdigitadas de la célula contigua se han eliminado para mostrar las interdigitaciones basolaterales. Algunas de las prolongaciones interdigitantes se extienden por toda la altura de la célula. Las prolongaciones son largas en la región basal y crean un compartimiento extracelular intrincado junto a la lámina basal. En la superficie apical las microvellosidades (*M*) forman el ribete en cepillo. En algunos sitios las microvellosidades se han omitido para destacar el carácter contorneado de los límites celulares apicales (*CB*) (basado en Bulger RE. The shape of rat kidney tubular cells. Am J Anat 1965; 116:253).

En los preparados histológicos bien fijados las estriaciones basales y el ribete en cepillo apical contribuyen a distinguir las células del túbulo contorneado proximal de las de los otros túbulos.

En la base misma de la célula del túbulo contorneado proximal, en las prolongaciones interdigitadas, hay haces de microfilamentos de 6 nm (véanse las *flechas* de las Figs. 20.18 y 20.19). Estos filamentos de actina desempeñarían un papel en la regulación del movimiento de líquido desde el espacio extracelular basolateral a través de la lámina basal del túbulo hacia el capilar peritubular contiguo.

De los 180 L/día de ultrafiltrado que ingresan en las nefronas, más o menos 120 L/día, o sea el 65% del ultrafiltrado, se reabsor-

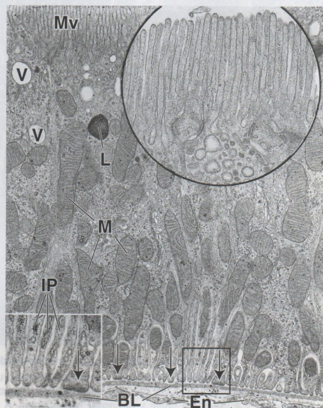


FIGURA 20.18 • Microfotografía electrónica de una célula del túbulo proximal. En la superficie apical de la célula hay microvellosidades (*Mv*) muy juntas que en la microscopia óptica reciben colectivamente el nombre de ribete en cepillo. En el citoplasma apical se ven muchas vesículas (*V*). En la región apical de la célula también hay lisosomas (*L*). El núcleo no ha quedado incluido en el plano del corte. En la célula hay una gran cantidad de mitocondrias (*M*) con orientación longitudinal dentro de las prolongaciones interdigitadas. Las mitocondrias son la causa de la aparición de las estriaciones basales visibles con el microscopio óptico, en particular si el espacio extracelular está dilatado. La microfotografía electrónica también permite ver una lámina basal (*BL*), una cantidad pequeña de tejido conjuntivo y el endotelio fenestrado (*En*) de un capilar peritubular contiguo. 15.000 ×. **Detalle superior.** Este aumento mayor de la región del ribete en cepillo muestra las vesículas endocíticas pequeñas que han brotado de la membrana plasmática a la altura de la base de las microvellosidades. 32.000 ×. **Detalle inferior.** Éste es un aumento mayor de la porción basal de las prolongaciones interdigitantes (*IP*) por debajo del alcance de las mitocondrias. En el extremo de estas prolongaciones basales hay un material denso (*flechas*) que corresponde a haces de filamentos de actina (véase la Fig. 20.16). 30.000 ×.

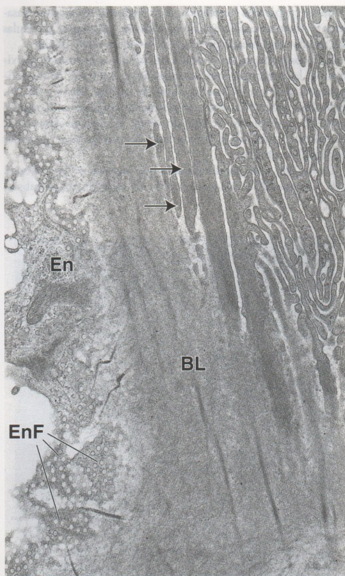


FIGURA 20.19 • Microfotografía electrónica de una célula del túbulo contorneado proximal. Este corte es casi tangencial y un poco oblicuo con respecto a la base de una célula del túbulo contorneado proximal y a la lámina basal y al capilar subyacentes. A la izquierda de la microfotografía se ve el endotelio capilar (*En*). De modo característico, el endotelio posee muchas fenestraciones (*EnF*) y en este plano de corte se ven de frente como siluetas circulares. El plano de corte también determina que la lámina basal (*BL*) aparezca como una banda ancha de material homogéneo. A su derecha están las prolongaciones basales interdigitadas de las células del túbulo proximal. Las prolongaciones largas y rectas contienen filamentos de actina con una orientación longitudinal (*flechas*). En este plano de corte el espacio extracelular basal aparece como un laberinto entre las prolongaciones de las células. 32.000 ×.

ben en el túbulo contorneado proximal. Dos proteínas principales tienen a su cargo la reabsorción de líquido en este sitio:

- **ATPasa de Na^+/K^+ (bomba de sodio)**, una proteína transmembrana que se localiza en los pliegues laterales de la membrana plasmática. Tiene a su cargo la *reabsorción de Na^+*, que es la fuerza impulsora principal para la reabsorción del agua en el túbulo contorneado proximal. Al igual que en los epitelios intestinal y vesicular, este proceso es impulsado por el transporte activo del Na^+ hacia el espacio intercelular lateral. El transporte activo del Na^+ es seguido por la difusión pasiva del Cl^- para mantener la neutralidad electroquímica. La acumulación de NaCl en los espacios intercelulares laterales crea un gradiente osmótico que extrae agua desde la luz y la envía hacia el compartimiento intercelular, el cual se distiende conforme aumenta la cantidad de líquido; los pliegues laterales se separan para permitir esta distensión.
- **AQP-1**, una pequeña proteína transmembrana de ~30 kDa que actúa como canal molecular para el agua en la membrana plasmática de las células del túbulo contorneado proximal. El movimiento del agua a través de estos canales de membrana no necesita la alta energía de las ATPasas de Na^+/K^+. Para demostrar la presencia de estas proteínas pueden usarse métodos inmunocitoquímicos.

La presión hidrostática que aumenta en el compartimiento intercelular distendido, al parecer asistida por la actividad contráctil de los filamentos de actina en la base de las células tubulares, impulsa un líquido en esencia isoosmótico a través de la membrana basal del túbulo hacia el tejido conjuntivo renal. Aquí el líquido se reabsorbe en los vasos de la red capilar peritubular.

El túbulo contorneado proximal también reabsorbe aminoácidos, monosacáridos y polipéptidos.

Como en el intestino, las microvellosidades de las células del túbulo contorneado proximal están cubiertas por un glucocáliz bien desarrollado que contiene varias ATPasas, peptidasas y concentraciones altas de disacaridasas. Además de aminoácidos y monosacáridos, el ultrafiltrado también tiene péptidos pequeños y disacáridos. Estos últimos se adsorben sobre el glucocáliz para su digestión adicional antes de la incorporación de los aminoácidos y los monosacáridos (incluida la glucosa) resultantes. También, como en el intestino, la reabsorción de los aminoácidos y de la glucosa depende del transporte activo de Na^+.

Las proteínas y los péptidos grandes sufren endocitosis en el túbulo contorneado proximal.

Entre las microvellosidades de las células del túbulo contorneado proximal hay invaginaciones tubulares profundas. Las proteínas del ultrafiltrado, al alcanzar la luz tubular, se unen al glucocáliz que cubre la membrana plasmática de las invaginaciones. Luego, vesículas endocíticas que tienen la proteína unida a su membrana brotan desde las invaginaciones y se fusionan entre sí en el citoplasma apical para formar grandes endosomas tempranos con contenido proteico (véase la Fig. 20.18). Estos endosomas tempranos están destinados a convertirse en lisosomas y las proteínas incorporadas por la endocitosis son degradadas por hidrolasas ácidas. Los aminoácidos producidos en la degradación lisosómica se reciclan y se devuelven a la circulación a través del compartimiento intercelular y del tejido conjuntivo intersticial.

Además, el pH del ultrafiltrado se modifica en el túbulo contorneado proximal por la reabsorción de bicarbonato y por la secreción específica hacia la luz de ácidos orgánicos exógenos y bases orgánicas exógenas que provienen de la circulación capilar peritubular.

Túbulo recto proximal

Las células del **túbulo recto proximal** (es decir, la rama descendente gruesa del asa de Henle) no son tan especializadas para la absorción como las del túbulo contorneado proximal. Son más bajas, están provistas de un ribete en cepillo menos desarrollado y

• RECUADRO 20.5 Consideraciones funcionales: estructura y función de los canales acuosos de acuaporina

Las **acuaporinas (AQP)** constituyen una familia de descubrimiento reciente de pequeñas proteínas transmembrana hidrófobas que median el transporte de agua en el riñón y en otros órganos (p. ej., hígado, vesícula biliar). Hasta el momento se han caracterizado y clonado 13 de estas proteínas. El tamaño molecular de las AQP oscila entre 26 y 34 kDa. Cada proteína está compuesta por seis dominios transmembrana dispuestos de manera que forman un poro bien definido. Los sitios donde se expresan las AQP indican su función en el transporte de agua, como los túbulos renales (reabsorción de agua), el encéfalo y la médula espinal (reabsorción de líquido cefalorraquídeo), las células acinosas del páncreas (secreción de líquidos pancreáticos), el aparato lagrimal (secreción y reabsorción de lágrimas) y el ojo (secreción y reabsorción de humor acuoso). La mayor parte de las AQP son selectivas para el paso de agua (AQP-1, AQP-2, AQP-4, AQP-5, AQP-6 y AQP-8), mientras que otras como la AQP-3, la AQP-7 y la AQP-9, llamadas acuagliceroporinas, también transportan glicerol y otras moléculas más grandes además de agua. Los siguientes son miembros prominentes de la familia de las AQP:

- **AQP-1**, expresada en células del riñón (túbulos contorneados proximales) y en otros tipos celulares como hepatocitos y eritrocitos. La AQP-1 también se expresa en los ganglios linfáticos, en las células endoteliales que tapizan los senos linfáticos y en el endotelio vascular de las vénulas de endotelio alto, así como en las células endoteliales de los vasos quilíferos intestinales.
- **AQP-2**, presente en la porción terminal de los túbulos contorneados distales y en el epitelio de los túbulos y los conductos colectores. La AQP-2 está bajo la regulación de la hormona antidiurética (ADH) y por ello se conoce como canal acuoso regulado por ADH. La mutación del gen de la AQP-2 se ha vinculado con la **diabetes insípida nefrógena congénita**.
- **AQP-3** y **AQP-4**, que también se han detectado en la superficie basolateral de las células claras de los conductos colectores renales, así como en el epitelio gastrointestinal (AQP-3) y en el encéfalo y la médula espinal (AQP-4).
- **AQP-12**, expresada en las células de los ácinos pancreáticos.

La investigación actual sobre la función y la estructura de las proteínas AQP puede conducir al desarrollo de bloqueantes de los canales acuosos que podrían usarse para tratar la hipertensión, la insuficiencia cardíaca congestiva y el edema cerebral y para regular la presión intracraneana o intraocular.

tienen prolongaciones basolaterales y laterales más escasas y menos complejas. Las mitocondrias son más pequeñas que las de las células del segmento contorneado y están distribuidas al azar en el citoplasma. Hay menos invaginaciones apicales y vesículas endocíticas, como también una cantidad menor de lisosomas.

Segmento delgado del asa de Henle

Como ya se mencionó, la longitud del **segmento delgado** varía según la ubicación de la nefrona en la corteza. Las nefronas yuxtamedulares tienen las ramas más largas, mientras que las nefronas corticales tienen las más cortas. Además, en el segmento delgado hay diversos tipos celulares. Con el microscopio óptico es posible detectar por lo menos dos clases de túbulos de segmento delgado, uno con el epitelio más plano que el otro. El examen microscópico electrónico de los segmentos delgados de diversas nefronas permite descubrir diferencias adicionales, a saber, la existencia de cuatro tipos de células epiteliales (Fig. 20.20):

- **Células tipo I.** Están en las ramas delgadas descendente y ascendente de las asas de Henle de las nefronas de asa corta. Forman un epitelio simple delgado (epitelio tipo I). Las células casi no tienen interdigitaciones con las células vecinas y poseen orgánulos escasos.
- **Células tipo II.** Están en la rama delgada descendente de las nefronas de asa larga en el laberinto cortical y forman un epitelio más alto (epitelio tipo II). Estas células poseen orgánulos abundantes y muchas microvellosidades romas cortas. El grado de interdigitación lateral con las células vecinas varía según la especie.
- **Células tipo III.** Están en la rama delgada descendente en la médula interna y forman un epitelio más fino (epitelio tipo III). Las células tienen una estructura más simple y menos cantidad de microvellosidades que las células epiteliales tipo II. No hay interdigitaciones laterales.
- **Células tipo IV.** Están en la curvatura de las nefronas de asa larga y en toda la rama delgada ascendente. Forman un epitelio aplanado bajo sin microvellosidades (epitelio tipo IV). Las células tienen pocos orgánulos.

Los papeles funcionales específicos de los cuatro tipos celulares en el segmento delgado todavía no se han esclarecido, aunque este segmento es parte del sistema intercambiador de contracorriente que actúa para concentrar la orina. Es probable que las diferencias morfológicas, como las microvellosidades, las mitocondrias y el grado de interdigitación celular, sean un reflejo de participaciones activas o pasivas específicas en este proceso.

Las ramas delgadas descendente y ascendente del asa de Henle difieren en cuanto a propiedades estructurales y funcionales.

Los estudios del ultrafiltrado que entra en la **rama delgada descendente** y que sale de la rama delgada ascendente del asa de Henle permiten comprobar cambios espectaculares en su osmolalidad. El ultrafiltrado que entra en la rama delgada descendente es isoosmótico mientras que el que sale de la rama delgada ascendente es hipoosmótico con respecto al plasma. Este cambio es causado por la reabsorción mayor de sales que de agua. Las dos ramas del asa de Henle tienen permeabilidades diferentes y, en consecuencia, funciones diferentes:

- La **rama delgada descendente** del asa de Henle es *muy permeable al agua* y mucho menos permeable a los solutos como el NaCl o la urea. Dado que el líquido intersticial en la médula es

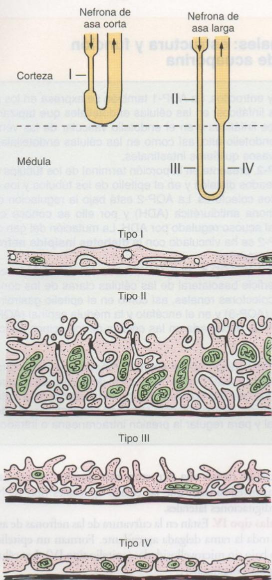


FIGURA 20.20 • **Diagrama esquemático de las células epiteliales de la rama delgada del asa de Henle.** Los *números romanos* (*I-VI*) identifican los diversos segmentos del epitelio y la región donde se encuentran en la rama delgada de las asas de Henle cortas y largas. Los diagramas del epitelio no incluyen las regiones nucleares de las células (Madsen KM, Tisher CC. Physiologic anatomy of the kidney. En: Fisher JW. Kidney Hormones, London, UK: Academic Press 1986; 3:45-100. Modificado).

hiperosmótico, el agua se difunde hacia afuera de este segmento de la nefrona. Además, una cantidad pequeña de NaCl y urea entra en la nefrona en este sitio. Las células de esta rama no transportan activamente iones; por ende, el aumento de la osmolalidad del líquido tubular que ocurre en este segmento de la nefrona en una gran parte se debe al movimiento pasivo del agua hacia el tejido conjuntivo peritubular.

- La **rama delgada ascendente** del asa de Henle no transporta iones en forma activa pero es *muy permeable al NaCl* y, en consecuencia, permite la difusión pasiva de NaCl hacia el intersticio. El ión Cl^- se difunde hacia el intersticio siguiendo su gradiente de concentración a través de los canales conductores de Cl^-. Aunque para abrir estos canales hace falta la energía del ATP, el movimiento del Cl^- no es un ejemplo de transporte activo y no necesita la actividad de una ATPasa estimulada por Cl^-. Contraiones, en este caso Na^+ (la mayoría) y K^+, lo siguen en forma pasiva para mantener la neutralidad electroquímica. La hiperosmolaridad del intersticio está directamente relacionada con la actividad de transporte de las células en esta rama del asa de Henle. Además, la rama delgada ascendente en su mayor parte es *impermeable* al agua, de modo que en este sitio, conforme la concentración salina intersticial aumenta, el intersticio se torna hiperosmótico y el líquido en la luz de la nefrona se torna hipoosmótico. Asimismo, las células epiteliales que forman la rama ascendente gruesa producen una proteína de 85 kDa llamada **uromodulina (proteína de Tamm-Horsfall)** que influye sobre la reabsorción de NaCl y la capacidad de concentración de la orina. **La uromodulina también modula la adhesión celular y la transducción de señales mediante la interacción con diversas citocinas, inhibe la aglomeración de cristales de oxalato de calcio (lo que impide la formación de cálculos renales) y provee una defensa contra la infección de las vías urinarias. En la orina de las personas con enfermedades renales inflamatorias se detecta uromodulina precipitada en la forma de cilindros urinarios (véase el Recuadro 20.3).**

Túbulo recto distal

El túbulo recto distal es una parte de la rama ascendente del asa de Henle.

El **túbulo recto distal (rama gruesa ascendente)**, como ya se mencionó, es una parte de la rama ascendente del asa de Henle e incluye porciones medulares y corticales, con las últimas ubicadas en los radios medulares. El túbulo recto distal, al igual que la rama delgada ascendente, transporta iones desde la luz tubular hacia el intersticio. La membrana celular apical en este segmento tiene transportadores electroneutros (simportadores) que permiten la entrada en la célula de Cl^-, Na^+ y K^+ desde la luz. El Na^+ es transportado activamente a través de los extensos pliegues basolaterales por las ATPasas de Na^+/K^+ (bombas de sodio); el Cl^- y el K^+ se difunden hacia afuera de las células por los canales de Cl^- y de K^+. Algunos iones K^+ se cuelan de nuevo hacia el líquido tubular a través de canales de K^+, lo cual hace que la luz tubular tenga carga positiva con respecto al intersticio. Este gradiente positivo provee la fuerza impulsora para la reabsorción de muchos otros iones, como Ca^{2+} y Mg^{2+}. Obsérvese que este movimiento significativo de iones ocurre sin el movimiento de agua a través de la pared del túbulo recto distal, cuyo resultado es la separación del agua de sus solutos.

En los preparados histológicos de rutina las células cúbicas grandes del túbulo recto distal se tiñen pálidamente con la eosina y los límites celulares laterales no se ven (Lámina 77, p. 734). El núcleo está ubicado en la región celular apical y a veces, en especial en el segmento recto, hace que la célula sobresalga dentro de la luz. Como ya se mencionó, estas células tienen pliegues basolaterales abundantes y hay muchas mitocondrias asociadas con estos pliegues basales (Fig. 20.21). También exhiben una cantidad mucho menor de microvellosidades que están menos desarrolladas que las de las células del túbulo recto proximal (compárense con las de las Figs. 20.18 y 20.19).

Túbulo contorneado distal

El túbulo contorneado distal intercambia Na^+ por K^+ bajo la regulación de la aldosterona.

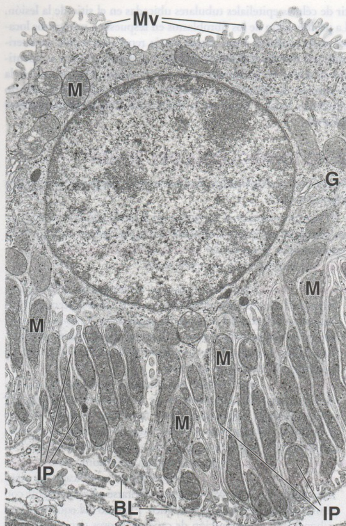


FIGURA 20.21 • **Microfotografía electrónica de una célula del túbulo contorneado distal.** La superficie apical de la célula posee algunas microvellosidades (*Mv*) pero no son suficientemente largas ni abundantes para formar un ribete en cepillo (compárese con la Fig. 20.15). El núcleo y el aparato de Golgi (*G*) están en la porción apical de la célula. Las mitocondrias (*M*) aparecen principalmente en la región celular basal, dentro de las prolongaciones interdigitadas (*IP*). Al igual que en la célula del túbulo proximal, las mitocondrias son las causantes de las estriaciones basales visibles con el microscopio óptico. Junto a la superficie celular basal se ve una lámina basal (*BL*). 12.000 ×.

El **túbulo contorneado distal**, que está en el laberinto cortical, tiene más o menos un tercio de la longitud (~5 mm) del túbulo contorneado proximal. Este túbulo corto tiene a su cargo las funciones siguientes:

- **Reabsorción de Na^+ y secreción de K^+** hacia el ultrafiltrado para conservar el Na^+.
- **Reabsorción de iones bicarbonato**, con la secreción concomitante de iones hidrógeno, lo cual conduce a la acidificación adicional de la orina.
- **Secreción de amonio** en respuesta a la necesidad de los riñones de excretar ácido y generar bicarbonato.

La aldosterona, secretada por las glándulas suprarrenales y liberada por la estimulación con angiotensina II, aumenta la reabsorción de Na^+ y la secreción de K^+. Estos efectos acrecientan el volumen sanguíneo y elevan la tensión arterial en respuesta a la concentración mayor de Na^+ en la sangre.

Túbulos colectores y conductos colectores

Los **túbulos colectores**, así como los **conductos colectores corticales** y **medulares**, están compuestos por un epitelio simple. Los túbulos colectores y los conductos colectores corticales poseen células aplanadas, de forma entre pavimentosa y cúbica. Los conductos colectores medulares tienen células cúbicas, con una transición hacia células cilíndricas conforme el conducto aumenta de tamaño. Los túbulos y los conductos colectores se distinguen con facilidad de los túbulos proximales y distales a causa de los límites celulares que pueden verse con el microscopio óptico (Lámina 77, p. 734).

En estos túbulos y conductos hay dos tipos celulares bien definidos, a saber:

- **Células claras**, también llamadas **células de conducto colector** o **células CD**, que son las células principales del sistema. Son células pálidas con verdaderos repliegues basales en lugar de prolongaciones que se interdigiten con las de las células contiguas. Tienen un solo cilio primario (monocilio), relativamente pocas microvellosidades cortas (Fig. 20.22) y mitocondrias esferoidales pequeñas. Estas células poseen una abundancia de canales acuosos regulados por ADH **(acuaporina 2, AQP-2)**, que son la causa de la permeabilidad al agua de los conductos colectores. Además, en la membrana basolateral de estas células hay acuaporinas 3 y 4 (AQP-3 y AQP-4).
- **Células oscuras**, también conocidas como **células intercalares (IC)**, que aparecen en una cantidad bastante menor. Tienen muchas mitocondrias y su citoplasma es de aspecto más denso. En la superficie apical hay micropliegues (que son pliegues cito-

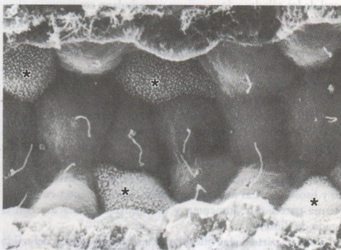


FIGURA 20.22 • **Microfotografía electrónica de barrido de un túbulo colector.** En esta microfotografía aparecen células oscuras (*asteriscos*) con microcrestas o lamelipodios cortos y abundantes en su superficie y células claras con un cilio primario (monocilio) en su superficie libre además de microvellosidades pequeñas. Los adjetivos *claras* y *oscuras* hacen alusión a las propiedades tintoriales de las células en los cortes histológicos para la microscopia óptica y no a las diferencias de electrodensidad que son un reflejo de las características de carga de la superficie cubierta de la muestra (gentileza del Dr. C. Craig Tisher).

plasmáticos) y también microvellosidades. Los micropliegues se ven fácilmente con el microscopio electrónico de barrido (MEB) pero pueden confundirse con microvellosidades en la microscopia electrónica de transmisión (MET) (véase la Fig. 20.22). Las células no tienen repliegues basales pero sí interdigitaciones con células vecinas. En el citoplasma apical hay muchas vesículas. Las células intercalares participan en la secreción de H^+ (células intercalares α) o de bicarbonato (células intercalares β), según los riñones necesiten excretar ácidos o álcalis. La célula intercalar α secreta activamente H^+ hacia la luz del conducto colector a través de bombas dependientes de ATP y liberan HCO_3^- a través de intercambiadores de Cl^-/HCO_3^- ubicados en su membrana celular basolateral. Las células intercalares β tienen la polaridad opuesta y secretan iones bicarbonato hacia la luz del conducto colector. A causa de la índole de la dieta y, por consiguiente, la necesidad de excretar ácido, el epitelio de los conductos colectores contiene más células intercalares α que β .

Las células de los conductos colectores en forma gradual se tornan más altas conforme los conductos pasan de la médula externa a la médula interna y se convierten en cilíndricas en la región de la papila renal. La cantidad de células oscuras disminuye progresivamente hasta que éstas desaparecen de los conductos cuando se aproximan a la papila.

■ CÉLULAS INTERSTICIALES

El tejido conjuntivo del parénquima renal, llamado **tejido intersticial**, rodea las nefronas, los conductos y los vasos sanguíneos y linfáticos. La cantidad de este tejido aumenta de manera considerable desde la corteza (donde constituye alrededor del 7% del volumen) hasta la región interna de la médula y la papila (donde puede alcanzar más del 20% del volumen).

En la corteza se identifican dos tipos de células intersticiales: **células que se parecen a fibroblastos** (situadas entre la membrana basal de los túbulos y los capilares peritubulares contiguos) y algunos **macrófagos**. En su relación estrecha con las bases de las células epiteliales tubulares, los fibroblastos del intersticio renal son semejantes a los fibroblastos subepiteliales del intestino. Estas células sintetizan y secretan el colágeno y los glucosaminoglucanos de la matriz extracelular del intersticio.

En la médula, **las células intersticiales principales se parecen a miofibroblastos**. Se orientan paralelas a los ejes longitudinales de las estructuras tubulares y desempeñarían algún papel en la compactación de estas estructuras. Las células contienen haces de filamentos de actina prominentes, un retículo endoplasmático rugoso (RER) abundante, un complejo de Golgi bien desarrollado y lisosomas. Las inclusiones lipídicas prominentes en el citoplasma parece que aumentan y disminuyen en relación con el estado de diuresis.

La mayor parte de los fibroblastos se originan dentro del tejido intersticial por medio de un mecanismo denominado **transición epiteliomesenquimática**. La conversión de las células epiteliales tubulares en un fenotipo mesenquimático es iniciada por una alteración del equilibrio de las concentraciones locales de citocinas. Durante la lesión persistente y la inflamación crónica del parénquima renal los fibroblastos aumentan su cantidad y, mediante la secreción de un exceso de matriz extracelular, destruyen la arquitectura normal del intersticio del riñón. Las investigaciones indican que en la **fibrosis renal** más de un tercio de todos los fibroblastos relacionados con la enfermedad se originan a partir de células epiteliales tubulares ubicadas en el sitio de la lesión. La proliferación de los fibroblastos en respuesta a mitógenos locales suele conducir a una insuficiencia renal irreversible caracterizada por **nefritis tubulointersticial**. Las intervenciones terapéuticas recientes en la fibrosis renal tienen como objetivo inhibir la formación de fibroblastos mediante la desviación del equilibrio citocínico local a favor de la **transición mesenquimoepitelial inversa**.

■ HISTOFISIOLOGÍA DEL RIÑÓN

El sistema multiplicador de contracorriente genera una orina hiperosmótica.

El término *contracorriente* indica un flujo de líquido en estructuras contiguas en sentidos opuestos. La capacidad de excretar orina hiperosmótica depende del **sistema multiplicador de contracorriente** que comprende tres estructuras:

- **Asa de Henle**, que actúa como un multiplicador de contracorriente. El ultrafiltrado avanza dentro de la rama descendente del segmento delgado del asa hacia la papila renal y retorna hacia el límite corticomedular dentro de la rama ascendente del segmento delgado. Los gradientes osmóticos de la médula se establecen a lo largo del eje del asa de Henle.
- **Vasos rectos**, que forman asas paralelas a las asas de Henle. Actúan como intercambiadores de contracorriente de agua y solutos entre la parte descendente (arteriolas rectas) y la parte ascendente (vénulas rectas) de los vasos rectos. Los vasos rectos contribuyen a mantener el gradiente osmótico de la médula.
- **Conducto colector**, que en la médula actúa como un **dispositivo equilibrador osmótico**. El ultrafiltrado modificado que llega a los conductos colectores puede equilibrarse adicionalmente con el intersticio medular hiperosmótico. El grado del equilibrio está subordinado a la activación de canales acuosos dependientes de ADH (AQP-2).

Un gradiente permanente de concentración iónica produce orina hiperosmótica por un efecto multiplicador de contracorriente.

El **asa de Henle** crea y mantiene un gradiente de concentración iónica en el intersticio medular que aumenta desde el límite corticomedular hasta la papila renal. Como ya se mencionó, la rama delgada descendente del asa de Henle es libremente permeable al agua, mientras que la rama ascendente es impermeable al agua. Además, las células de la rama delgada ascendente añaden Na^+ y Cl^- al intersticio.

Como el agua no puede abandonar la rama delgada ascendente, el intersticio se torna hiperosmótico en relación con el contenido luminal. Aunque un poco del Cl^- y del Na^+ del intersticio vuelve a difundirse hacia el interior de la nefrona en la rama delgada descendente, los iones se transportan de nuevo hacia afuera en la rama delgada ascendente y en el túbulo recto distal (rama gruesa ascendente). Esto produce el **efecto multiplicador de contracorriente**. Así, la concentración de NaCl en el intersticio aumenta en forma gradual a lo largo del asa de Henle y, en consecuencia, a través del espesor de la médula desde el límite corticomedular hasta la papila.

Vasos rectos con arteriolas descendentes y vénulas ascendentes actúan como intercambiadores de contracorriente.

Para entender el **mecanismo intercambiador de contracorriente** es necesario retomar la descripción de la circulación del riñón

• RECUADRO 20.6 Consideraciones funcionales: regulación hormonal de la función de los conductos colectores

La permeabilidad al agua del epitelio de los conductos colectores está regulada por la **hormona antidiurética (ADH o vasopresina)**, una hormona producida en el **hipotálamo** y liberada desde el **lóbulo posterior de la hipófisis (neurohipófisis)**. La ADH aumenta la permeabilidad del conducto colector para el agua, lo cual produce una orina más concentrada. En el nivel molecular esta hormona actúa sobre canales acuosos regulados por ADH (AQP-2) situados en el epitelio de la porción terminal del túbulo contorneado distal y en el epitelio de los túbulos y los conductos colectores. No obstante, la acción de la ADH es más significativa en los túbulos colectores y en los conductos colectores. La ADH se une a receptores en las células de estos túbulos y desencadena las acciones siguientes:

- **Translocación de vesículas intracitoplasmáticas con AQP-2** hacia la superficie celular apical (un efecto de corto plazo). Esto causa un aumento en la cantidad de canales de AQP-2 disponibles en la superficie de la célula y de este modo acrecienta la permeabilidad del epitelio al agua.
- **Síntesis de AQP-2** y su inserción en la membrana celular apical (un efecto de largo plazo).

Un aumento en la osmolalidad del plasma o una disminución del volumen sanguíneo estimula la liberación de ADH, como lo hace la nicotina.

En ausencia de ADH se produce una orina diluida muy abundante. Este trastorno se conoce como **diabetes insípida central (CDI)**. Estudios recientes indican que la mutación de dos genes que codifican AQP-2 y receptor de ADH es la causa de una forma de CDI denominada **diabetes insípida nefrógena**. En esta enfermedad el riñón no responde a la ADH porque las células epiteliales de los túbulos y los conductos colectores sintetizan proteínas AQP-2 y receptoras de ADH que son defectuosas. El exceso de ingesta acuosa también puede inhibir la liberación de ADH, con lo que se promueve la producción de un gran volumen de orina hipoosmótica.

El aumento de la secreción de ADH puede producir una orina muy hiperosmótica porque se conserva el agua en el organismo. La ingesta acuosa inadecuada o la pérdida de agua por transpiración, vómitos o diarreas estimulan la liberación de ADH. Esto conduce a un aumento de la permeabilidad del epitelio de los túbulos distales y colectores y promueve la producción de un volumen pequeño de orina hiperosmótica.

desde el sitio donde la arteriola eferente abandona el corpúsculo renal.

Las **arteriolas eferentes** de los corpúsculos renales de la mayor parte de la corteza se ramifican para formar la red capilar que rodea las porciones tubulares de la nefrona en la corteza, es decir, la **red capilar peritubular**. Las arteriolas eferentes de los corpúsculos renales yuxtamedulares emiten varias arteriolas no ramificadas que descienden dentro de la pirámide medular. Estas **arteriolas rectas** describen un asa en la profundidad de la pirámide medular y ascienden en la forma de **vénulas rectas**. En conjunto, las arteriolas descendentes y las vénulas ascendentes reciben el nombre de **vasos rectos**. Las arteriolas rectas forman plexos capilares de endotelio fenestrado que irrigan las estructuras tubulares en las diversas alturas de la pirámide medular.

Para la concentración de la orina por el mecanismo intercambiador de contracorriente es necesaria la interacción entre conductos colectores, asas de Henle y vasos rectos.

Dado que la rama delgada ascendente del asa de Henle tiene un alto grado de actividad de transporte y debido a que es impermeable al agua, el ultrafiltrado modificado que al final llega al túbulo contorneado distal es *hipoosmótico*. Cuando hay ADH, los túbulos contorneados distales, los túbulos colectores y los conductos colectores son muy permeables al agua. Por consiguiente, dentro de la corteza, en la cual el intersticio es isoosmótico con respecto a la sangre, el ultrafiltrado modificado dentro del túbulo contorneado distal se equilibra y también se torna isoosmótico, en parte por pérdida de agua hacia el intersticio y en parte por adición de iones diferentes del Na^+ y el Cl^- al ultrafiltrado. En la médula cantidades cada vez mayores de agua abandonan el ultrafiltrado conforme los conductos colectores atraviesan el intersticio cada vez más hiperosmótico en su trayecto hacia las papilas.

Como ya se mencionó, los vasos rectos también forman asas en la médula que se disponen paralelas a las asas de Henle. Esta disposición asegura que los vasos provean circulación a la médula sin alterar el gradiente osmótico establecido por el transporte de Cl^- en el epitelio de la rama ascendente del asa de Henle.

Los vasos rectos forman un **sistema intercambiador de contracorriente** de la siguiente manera: tanto el lado arterial como el lado venoso del asa consisten en vasos de paredes delgadas que forman plexos de capilares fenestrados en todos los niveles de la médula. Conforme los vasos arteriales descienden a través de la médula, la sangre pierde agua hacia el intersticio y gana sal desde él de manera que en la punta del asa, que está profunda en la médula, la sangre esencialmente está en equilibrio con el líquido intersticial hiperosmótico.

A medida que los vasos venosos ascienden hacia el límite corticomedular, el proceso se invierte, o sea que la sangre hiperosmótica pierde sal hacia el intersticio y gana agua desde él. Este intercambio contracorriente pasivo de agua y sal entre la sangre y el intersticio ocurre *sin consumo de energía* por las células endoteliales. La energía que impulsa este sistema es la misma energía que impulsa el sistema multiplicador, a saber: la salida de Na^+ y Cl^- de las células de la rama ascendente del asa de Henle, que es impermeable al agua. En la Figura 20.23 se ilustran el sistema intercambiador de contracorriente y el movimiento de otras moléculas en diferentes partes de la nefrona.

■ IRRIGACIÓN SANGUÍNEA

Algunos aspectos de la **irrigación sanguínea del riñón** se han descrito en relación con funciones específicas, por ejemplo: la filtración glomerular, el control de la tensión arterial y el intercambio de contracorriente. Pero falta esbozar una descripción general de la irrigación renal.

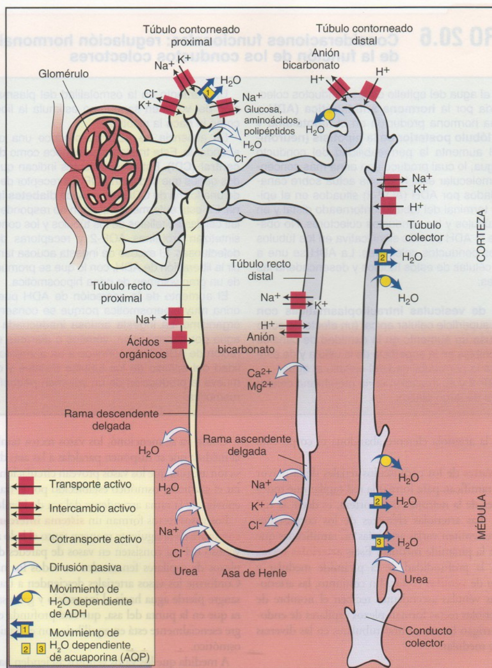


FIGURA 20.23 • **Diagrama que ilustra la entrada y la salida de sustancias de la nefrona y del sistema colector.** Los *símbolos* indican el modo de transporte según se señala en las referencias.

Cada riñón recibe una rama colateral de la aorta abdominal que se denomina **arteria renal**. La arteria renal se ramifica dentro del seno renal en las **arterias interlobulares**, que se introducen en el parénquima del riñón (Fig. 20.24). Estas arterias transcurren entre las pirámides hasta la corteza y luego se curvan para seguir un trayecto arqueado a lo largo de la base de la pirámide entre la médula y la corteza. En consecuencia, estas arterias interlobulares se designan **arterias arcuatas**.

Las **arterias interlobulillares** son ramificaciones de las arterias arcuatas que ascienden a través de la corteza hacia la cápsula. Aunque los límites entre los lobulillos no son nítidos, las arterias interlobulillares, cuando están incluidas en un corte perpendicular al vaso, aparecen ubicadas a medio camino entre radios medulares contiguos que están en el laberinto cortical. A medida que atraviesan la corteza hacia la cápsula, las arterias interlobulillares emiten ramas llamadas **arteriolas aferentes**, una para cada glomérulo. Una arteriola aferente individual puede originarse directamente de una arteria interlobulillar o un tronco común derivado de ella puede ramificarse para formar varias arteriolas aferentes. Algunas arterias interlobulillares terminan cerca de la periferia de la corteza, mientras que otras se introducen en la cápsula renal para proveerle su irrigación.

Las arteriolas aferentes dan origen a los capilares que forman el glomérulo. Los capilares glomerulares se reúnen para formar una **arteriola eferente** que a su vez da origen a una segunda red capilar, los **capilares peritubulares**. La distribución de estos capilares es

diferente según provengan de glomérulos corticales o glomérulos yuxtamedulares.

- Las **arteriolas eferentes de los glomérulos corticales** dan origen a una red capilar peritubular que rodea los túbulos uriníferos locales (véase *G1* y *G2*, Fig. 20.24).
- Las **arteriolas eferentes de los glomérulos yuxtamedulares** descienden hacia el interior de la médula a lo largo del asa de Henle y se subdividen en vasos más pequeños que continúan hacia el vértice de la pirámide pero describen asas a diversas alturas para retornar en la forma de vasos rectos hacia la base de la pirámide (véase *G3*, Fig. 20.24). Así, las arteriolas eferentes de los glomérulos yuxtamedulares dan origen a los **vasos rectos** que participan en el sistema intercambiador de contracorriente y a su red capilar peritubular. Estos vasos se describen en la explicación del sistema intercambiador de contracorriente (p. 721).

En el riñón el flujo venoso en general sigue el trayecto inverso del flujo arterial y las venas transcurren paralelas a las arterias correspondientes (véase la Fig. 20.24). Por consiguiente:

- Los **capilares corticales peritubulares** drenan en las **venas interlobulillares**, que a su vez drenan en las venas arcuatas, las venas interlobulares y, por último, la vena renal.
- La **red vascular medular** drena en las venas arcuatas, etcétera.
- Los **capilares peritubulares** cercanos a la superficie del riñón y los **capilares de la cápsula** drenan en **venas estrelladas** (llamadas así por su patrón de distribución cuando se ven desde la superficie renal), que a su vez drenan en las **venas interlobulillares**, etcétera.

VASOS LINFÁTICOS

Los riñones poseen dos redes principales de vasos linfáticos que no suelen ser visibles en los cortes histológicos de rutina, pero que pueden demostrarse con métodos experimentales. Una red está situada en las regiones externas de la corteza y drena en vasos linfáticos mayores que hay en la cápsula. La otra red es más profunda dentro del parénquima y desemboca en los vasos linfáticos grandes del seno renal. Entre las dos redes linfáticas hay una gran cantidad de anastomosis.

INERVACIÓN

Las fibras que forman el **plexo renal** provienen sobre todo de la división simpática del sistema nervioso autónomo. Causan la contracción del músculo liso vascular y, en consecuencia, vasoconstricción.

- La constricción de las arteriolas aferentes a los glomérulos reduce la velocidad de filtración y disminuye la producción de orina.
- La **constricción de las arteriolas eferentes** de los glomérulos aumenta la velocidad de filtración y acrecienta la producción de orina.
- La pérdida de la inervación simpática conduce a un aumento de la producción urinaria total.

Sin embargo, es obvio que la inervación extrínseca no es necesaria para la función renal normal. Aunque las fibras nerviosas se seccionan en los procedimientos de trasplante renal, los riñones trasplantados después funcionan normalmente.

FIGURA 20.24 • Diagrama esquemático de la irrigación sanguínea renal. De las arterias renales nacen las arterias interlobulares que se ramifican en arterias arcuatas en el límite entre la médula y la corteza. Las arterias interlobulillares (*IL*) son ramas de las arterias arcuatas que se dirigen hacia la cápsula del riñón y en su trayecto emiten las arteriolas aferentes de los glomérulos (*G*). De los glomérulos de la parte externa de la corteza (*G1*, *G2*) salen arteriolas eferentes que se continúan con los capilares peritubulares (*PC*) que rodean el sistema tubular cortical; los glomérulos cercanos a la médula (*G3*), o sea los glomérulos yuxtamedulares, emiten arteriolas eferentes cuya sangre se vacía casi por completo en el plexo capilar medular (*MP*) a través de las arteriolas rectas falsas (*ARS*). La sangre retorna de los capilares por medio de venas que desembocan en las venas arcuatas. Las venas estrelladas (*SV*) situadas en las cercanías de la cápsula drenan tanto los capilares capsulares (*CC*) como los capilares peritubulares.

URÉTER, VEJIGA URINARIA Y URETRA

Toda la vía urinaria, excepto la uretra, tiene la misma organización general.

Al abandonar los conductos colectores en el **área cribosa**, la orina se introduce en una serie de estructuras que no la modifican sino que están especializadas para su almacenamiento y su conducción hacia el exterior del cuerpo. La orina fluye secuencialmente hacia un **cáliz menor**, un **cáliz mayor** y la **pelvis renal** y abandona cada riñón a través del **uréter** que la conduce hasta la **vejiga urinaria**, donde se almacena. Por fin la orina se elimina a través de la uretra.

Todos estos conductos de excreción de la orina (vías urinarias), excepto la uretra, tienen la misma organización general, a saber: una mucosa (revestida por epitelio de transición), una muscular y una adventicia (o, en algunas regiones, una serosa).

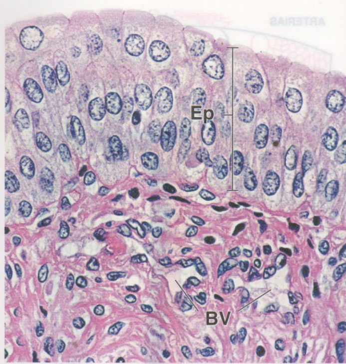


FIGURA 20.25 • **Microfotografía del epitelio de transición (urotelio).** En este corte teñido con H-E se ve el espesor de 4 a 5 capas celulares del epitelio de transición en un uréter relajado. Las células superficiales exhiben un contorno redondeado o abombado. El tejido conjuntivo que hay debajo del epitelio (*Ep*) es relativamente celular y contiene cierta cantidad de linfocitos. En esta región también son abundantes los vasos sanguíneos (*BV*). 450 ×.

Los cálices y la pelvis renales, los uréteres, la vejiga y el segmento inicial de la uretra están tapizados por epitelio de transición.

El **epitelio de transición (urotelio)** tapiza la vía urinaria que se inicia en el riñón. Este epitelio estratificado fundamentalmente es impermeable a las sales y al agua. El urotelio comienza en los cálices menores con dos capas celulares que aumentan hasta cuatro o cinco aparentes en el uréter (Fig. 20.25) y hasta seis o más en la vejiga vacía. Sin embargo, cuando la vejiga se distiende se ven unas tres capas. Este cambio es un reflejo de la capacidad de las células para adaptarse a la distensión. Las células en la vejiga distendida, en particular las grandes células superficiales y las de las capas que están debajo, se aplanan y se despliegan para adaptarse a la superficie en expansión. Conforme las células individuales se despliegan y se aplanan, el aspecto resultante corresponde a las tres capas "verdaderas".

En los cortes histológicos de rutina obtenidos de la vejiga vacía las células epiteliales superficiales suelen ser cuboides y sobresalen dentro de la luz. Con frecuencia se describen como abombadas o "en cúpula" por la curvatura de su superficie apical (véase la Fig. 20.25). Cuando se examina con el MET, la **membrana plasmática** exhibe una característica poco habitual, a saber, regiones modificadas que reciben el nombre de **placas** (Fig. 20.26). Estas placas parece que son más rígidas y gruesas (hasta 12 nm) que el resto de la membrana plasmática apical. Desde la superficie interna de las placas se extienden filamentos de actina hacia el citoplasma. En la vejiga urinaria no distendida las placas le imparten a la superficie luminal de las células un contorno festoneado irregular (Fig. 20.27). Cada célula parece que se invagina y se pliega sobre sí misma. A causa de esta invaginación, las placas aparecen como una serie de **vesículas fusiformes**. Sin embargo, sus luces están en continuidad con el exterior de la célula. Cuando la vejiga se distiende, las vesículas fusiformes se despliegan y se convierten en parte de la superficie celular conforme la célula se estira y se aplana (Fig. 20.28).

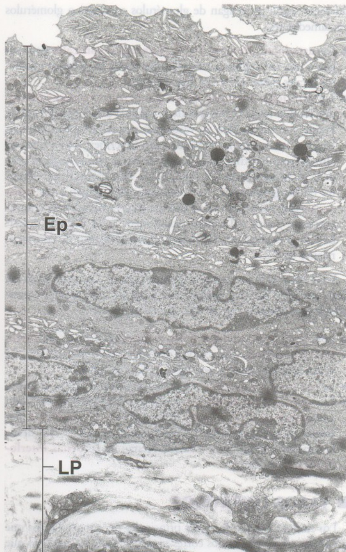


FIGURA 20.26 • **Microfotografía electrónica de transmisión del epitelio de la vejiga urinaria.** La mucosa de la vejiga urinaria consiste en un epitelio de transición (*Ep*) y una lámina propia subyacente (*LP*). Las células epiteliales poseen vesículas fusiformes singulares que se ven incluso con este aumento relativamente escaso. En la Figura 20.24 se muestran con más aumento. 5.000 ×.

El músculo liso de las vías urinarias está organizado en haces.

En toda la vía urinaria bajo el urotelio hay una lámina propia de colágeno denso. Las paredes de toda la vía carecen de muscular de la mucosa y de submucosa. En las porciones tubulares (uréteres y uretra) suele haber dos capas de **músculo liso** bajo la lámina propia:

- **Capa longitudinal**, el estrato interno que se dispone con un patrón que describe una espiral laxa.
- **Capa circular**, el estrato externo que está organizado con un patrón que describe una espiral apretada.

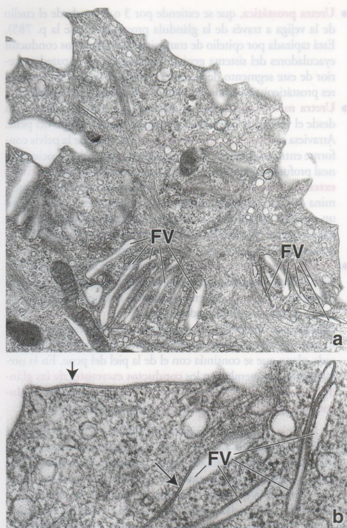


FIGURA 20.27 • **Microfotografías electrónicas de transmisión de la porción apical de una célula superficial del epitelio de transición. a.** El citoplasma contiene vesículas pequeñas, filamentos y mitocondrias, pero la característica más distintiva de la célula son sus vesículas fusiformes (*FV*). 27.000 ×. **b.** Con más aumento se ve que la membrana que forma las vesículas es similar a la membrana plasmática de la superficie celular (*flechas*). Ambas membranas están engrosadas y dan la impresión de tener un grado de rigidez mayor que el de la membrana plasmática de otros sitios. La membrana plasmática engrosada corresponde al corte de una placa superficial. Las vesículas fusiformes se originan por invaginación de las placas en las células epiteliales de la vejiga en estado de relajación. 60.000 ×.

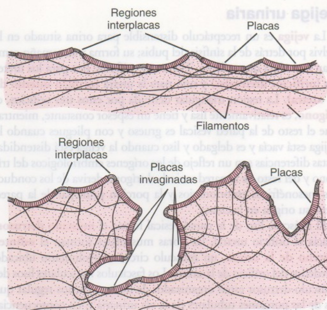


FIGURA 20.28 • **Diagramas de la superficie luminal de las células del epitelio de transición.** El *dibujo superior* ilustra parte de una célula superficial en una vejiga distendida; el *dibujo inferior* ilustra la misma célula como se vería en una vejiga relajada. En varios sitios la membrana plasmática está engrosada para formar placas. Las regiones situadas entre las placas consisten en una membrana que no está engrosada. En la vejiga en estado de relajación las placas se invaginan dentro de la célula y, aunque retienen su continuidad con la superficie, en la microscopia electrónica de manera característica aparecen como vesículas fusiformes aisladas. Los filamentos adheridos a la superficie profunda de las placas impedirían el estiramiento excesivo en la vejiga distendida (Staehelin LA, Chlapowski FJ, Bonneville MA. Lumenal plasma membrane of the urinary bladder. I. Three-dimensional reconstruction from freeze-etch images. J Cell Biol 1972; 53:73-91. Modificado).

Obsérvese que esta distribución del músculo liso es la opuesta de la de la muscular externa del tubo digestivo. El músculo liso de las vías urinarias está mezclado con tejido conjuntivo de modo que forma haces paralelos en lugar de láminas musculares puras. Las contracciones peristálticas del músculo liso impulsan la orina desde los cálices menores a través del uréter hasta la vejiga.

Uréteres

Cada **uréter** conduce la orina desde la pelvis renal hasta la vejiga urinaria y tiene unos 24 a 34 cm de longitud. La porción distal del uréter se introduce en la vejiga y sigue un trayecto oblicuo a través de la pared vesical. La superficie luminal de la pared del uréter está revestida por un **epitelio de transición (urotelio)**. El resto de la pared está compuesto por músculo liso y tejido conjuntivo. El músculo liso está organizado en tres capas: una longitudinal interna, una circular media y una longitudinal externa (Lámina 78, p. 736). Sin embargo, la capa longitudinal externa sólo está en el extremo distal del uréter. Por lo general, el uréter está incluido en el tejido adiposo retroperitoneal. El tejido adiposo, los vasos y los nervios forman la adventicia del uréter.

Conforme la vejiga se distiende por la acumulación de orina, los orificios ureterales se comprimen, lo cual reduce la posibilidad de que haya reflujo urinario hacia los uréteres. La contracción del músculo liso de la pared vesical también comprime los orificios de desembocadura de los uréteres en la vejiga. Esta acción contribuye a prevenir la diseminación de infecciones desde la vejiga y la uretra, que son sitios frecuentes de infección crónica (en particular en las mujeres), hacia los riñones.

En la porción terminal de los uréteres hay una gruesa capa externa de músculo longitudinal además de las dos ya mencionadas, en particular en el segmento ureteral que atraviesa la pared de la vejiga. La mayor parte de las descripciones de la musculatura vesical indican que esta capa longitudinal continúa dentro de la pared de la vejiga para formar un componente principal de ella. Sin embargo, el músculo liso de la vejiga no está tan claramente separado en capas bien definidas.

Vejiga urinaria

La **vejiga** es un receptáculo distensible para orina situado en la pelvis por detrás de la sínfisis del pubis; su forma y su tamaño cambian a medida que se llena. Tiene tres orificios: dos para los uréteres **(orificios ureterales)** y uno para la uretra **(orificio interno de la uretra)**. La región triangular definida por estos tres orificios, el **trígono**, es relativamente lisa y tiene un espesor constante, mientras que el resto de la pared vesical es grueso y con pliegues cuando la vejiga está vacía y es delgado y liso cuando la vejiga está distendida. Estas diferencias son un reflejo de los orígenes embriológicos del trígono y del resto de la pared vesical: el trígono deriva de los conductos mesonéfricos embrionarios y la porción principal de la pared tiene su origen en la cloaca.

El músculo liso de la pared vesical forma el **músculo detrusor**. Hacia el orificio uretral, las fibras musculares forman el **esfínter interno de la uretra**, un músculo circular involuntario ubicado alrededor del orificio de la uretra. Los fascículos musculares lisos del músculo detrusor están organizados de manera menos regular que los de las porciones tubulares de la vía urinaria y, en consecuencia, los haces musculares y colágenos están mezclados al azar (Lámina 79, p. 738). La contracción del músculo detrusor de la vejiga comprime todo el órgano y expulsa la orina hacia la uretra.

La **vejiga está inervada** por las divisiones simpática y parasimpática del sistema nervioso autónomo:

- Las **fibras simpáticas** forman un plexo en la adventicia de la pared vesical. Es probable que estas fibras inerven los vasos sanguíneos de la pared.
- Las **fibras parasimpáticas** se originan de los segmentos S2 a S4 de la médula espinal y transcurren con los nervios esplácnicos pélvicos hacia la vejiga. Finalizan en ganglios terminales entre los haces musculares y en la adventicia y son las fibras eferentes del **reflejo de la micción**.
- Las **fibras sensitivas** que van desde la vejiga hasta la porción sacra de la médula espinal son las fibras aferentes del reflejo de la micción.

Uretra

La **uretra** es un tubo fibromuscular que conduce la orina desde la vejiga hasta el exterior a través del **orificio externo de la uretra**. El tamaño, la estructura y las funciones de la uretra son diferentes en los varones y en las mujeres.

En el varón la uretra sirve como segmento terminal tanto de la vía urinaria como de la vía espermática. Tiene unos 20 cm de longitud y se divide en tres porciones bien definidas:

- **Uretra prostática**, que se extiende por 3 o 4 cm desde el cuello de la vejiga a través de la glándula prostática (véase la p. 785). Está tapizada por epitelio de transición (urotelio). Los conductos eyaculadores del sistema genital desembocan en la pared posterior de este segmento de la uretra y muchos conductos excretores prostáticos pequeños también desembocan en este segmento.
- **Uretra membranosa**, que se extiende por más o menos 1 cm desde el vértice de la glándula prostática hasta el bulbo del pene. Atraviesa el **espacio perineal profundo** del piso de la pelvis conforme entra en el periné. El músculo esquelético del espacio perineal profundo que rodea la uretra membranosa forma el **esfínter externo (voluntario) de la uretra**. El epitelio de transición termina en la uretra membranosa. Este segmento está revestido por un epitelio estratificado o seudoestratificado cilíndrico que se parece más al epitelio de la vía espermática que al epitelio de las porciones más proximales de la vía urinaria.
- **Uretra esponjosa (peniana)**, se extiende por unos 15 cm a través de toda la longitud del pene y se abre a la superficie corporal a la altura del **glande**. Mientras atraviesa la longitud del pene, la uretra esponjosa se halla rodeada por el **cuerpo esponjoso**. Está tapizada por un epitelio seudoestratificado cilíndrico excepto en su extremo distal, donde su revestimiento es de epitelio estratificado plano que se continúa con el de la piel del pene. En la uretra esponjosa desembocan los **conductos excretores de las glándulas bulbouretrales (glándulas de Cowper)** y de las **glándulas uretrales (glándulas de Littré)** secretoras de moco.

En la mujer la uretra es corta y mide de 3 a 5 cm de longitud desde la vejiga hasta el vestíbulo de la vagina, donde normalmente termina justo detrás del clítoris. Según la descripción tradicional, la mucosa posee pliegues longitudinales. Al igual que en la uretra masculina, al principio el revestimiento es de epitelio de transición (una continuación del epitelio vesical) pero cambia a epitelio estratificado plano antes de su terminación. Algunos investigadores han comunicado que hay epitelio estratificado cilíndrico y seudoestratificado cilíndrico en la porción media de la uretra femenina.

Una gran cantidad de glándulas uretrales pequeñas, en particular en la parte proximal de la uretra, vierte sus secreciones hacia la luz uretral. Otras glándulas, las **glándulas parauretrales**, que son homólogas de la próstata masculina, envían su secreción a **conductos parauretrales** comunes. Estos conductos desembocan a cada lado del orificio externo de la uretra. Las glándulas producen una secreción alcalina. La lámina propia es una capa de tejido conjuntivo muy vascularizada que se parece al cuerpo esponjoso masculino. En el sitio en el que la uretra perfora el diafragma urogenital (porción membranosa de la uretra) el músculo estriado de esta estructura forma el esfínter externo (voluntario) de la uretra.

• LÁMINA 74 Riñón I

El sistema urinario está compuesto por los dos **riñones** (que producen la *orina*), los dos **uréteres** (que conducen la orina hasta un reservorio situado en la pelvis), la **vejiga urinaria** (el reservorio pelviano que almacena temporalmente la orina) y la **uretra** (que comunica con el exterior y sirve para evacuar el contenido vesical). Los riñones conservan líquido corporal y electrolitos y eliminan desechos metabólicos como urea, ácido úrico, creatinina y productos de degradación de diversas sustancias. En el mecanismo de producción de la orina, el ultrafiltrado plasmático inicial se modifica por reabsorción selectiva y secreción específica realizadas por las células de los túbulos renales. Los riñones también funcionan como órganos endocrinos porque producen *eritropoyetina* (un factor de crecimiento que regula la formación de los eritrocitos) y *renina* (una hormona que interviene en el control de la tensión arterial y el volumen sanguíneo). Además, hidroxilan vitamina D, una prohormona esteroide, para producir su forma activa.

Cada riñón es un órgano aplanado, con forma de habichuela, que mide más o menos 12 cm de largo, 6 cm de ancho (del borde cóncavo al convexo) y 3 cm de espesor. En su borde medial cóncavo está el hilio, una región escotada por la que entran y salen vasos sanguíneos, nervios y vasos linfáticos. El segmento inicial del uréter, que está dilatado en forma de embudo y se llama **pelvis renal**, también abandona el riñón por el hilio. La superficie de corte de un riñón fresco hemiseccionado permite identificar dos regiones bien definidas: una **corteza** (que es la parte externa pardo rojiza) y una **médula** (que es la parte interna mucho más pálida y en continuación con la pelvis renal). La corteza se caracteriza por los *corpúsculos renales* y sus túbulos, incluidos los túbulos contorneados y rectos de la **nefrona,** los **túbulos colectores** y una red vascular extensa.

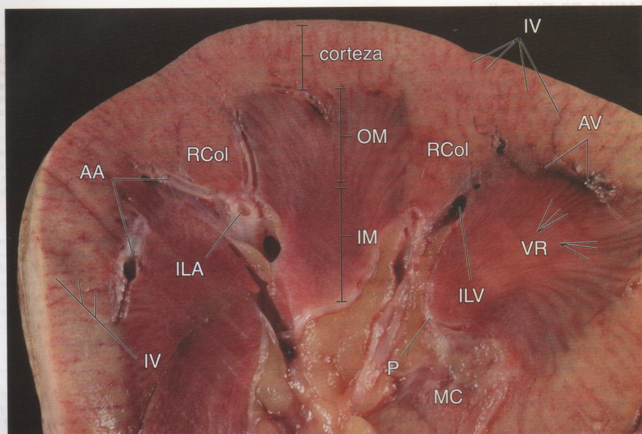
Riñón, ser humano, espécimen en fresco, 3 ×.
Aquí se muestra un corte frontal que atraviesa la corteza y la médula de un riñón fresco, sin fijar, proveniente de una autopsia. La **región hiliar** visible comprende cálices menores (blanco grisáceo) rodeados por tejido adiposo de color amarillo. La parte externa del riñón (con excepción de la región hiliar) tiene un color pardo rojizo; ésta es la **corteza.** Se distingue con facilidad de la parte interna, la médula, que a su vez se subdivide en una porción externa *(OM)*, identificada aquí por la presencia de vasos sanguíneos de trayecto rectilíneo, los vasos rectos *(VR)*, y una porción interna *(IM)* de aspecto más claro y más homogéneo. La **médula** consiste en estructuras piramidales, las pirámides de Malpighi, con la base frente a la corteza y el vértice en la forma de una papila *(P)* orientado hacia la región hiliar del riñón. Las **pirámides** están separadas, a veces sólo en forma parcial como se ve en esta fotografía, por sustancia cortical que recibe el nombre de **columnas renales** *(RCol)*. La mayor parte de la porción externa de la pirámide de la izquierda no ha quedado incluida en el plano de este corte. Las papilas son los extremos libres de las pirámides que se proyectan dentro del primero de una serie de grandes espacios colectores, los **cálices menores** *(MC)*; la superficie interna del cáliz es blanquecina. Los cálices menores drenan en los **cálices mayores** y ellos, a su vez, desembocan en la **pelvis renal** que tiene forma de embudo y se continúa con el uréter.

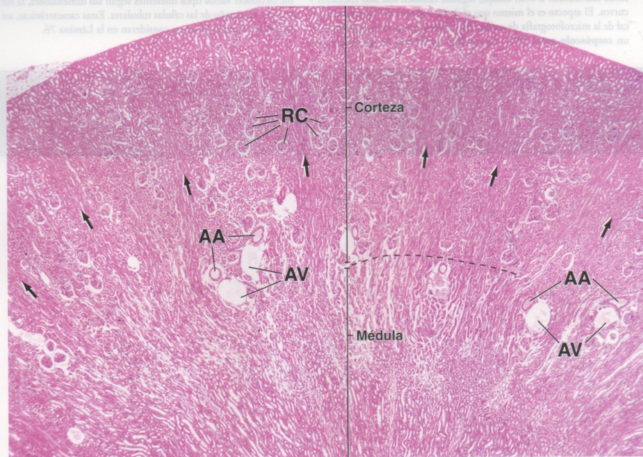
Una característica interesante de este corte de riñón es que la sangre ha quedado retenida en muchos de los vasos, lo cual permite la ubicación topográfica de varios de estos elementos vasculares renales. Entre los vasos que pueden identificarse en la superficie de corte del riñón que se muestra aquí están los vasos interlobulillares *(IV)* dentro de la corteza, las venas arcuatas *(AV)* y las arterias arcuatas *(AA)* en la base de las pirámides, las arterias interlobulares *(ILA)* y las venas interlobulares *(ILV)* entre las pirámides renales y, en la médula, los vasos que entran y salen de la red capilar de la pirámide. Estos últimos, tanto arteriolas como vénulas, son relativamente rectilíneos y se denominan en conjunto vasos rectos *(VR)* (espécimen gentileza del Dr. Eric A. Pfeifer, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota).

Corteza y médula, riñón, ser humano, H-E, 20 ×.
Aquí se muestra un corte histológico que incluye la **corteza** y parte de la **médula** renal. En el límite entre ambas (marcado en parte por la *línea de puntos*) hay numerosas siluetas de arterias arcuatas *(AA)* y venas arcuatas *(AV)*. La característica más distintiva de la corteza renal, sin importar el plano del corte, es la presencia de los corpúsculos renales *(RC)*, estructuras esferoidales consistentes en un glomérulo (ovillejo vascular glomerular) rodeado por los epitelios visceral y parietal de la cápsula de Bowman. En la corteza también se ven grupos de túbulos más o menos rectos y con disposición radial desde la base de la médula *(flechas)*; son los rayos medulares. En cambio, en la médula son visibles estructuras tubulares que describen curvas suaves en la región medular externa y se transforman en rectas en la región medular interna. La disposición de los túbulos (y de los vasos sanguíneos) le confiere a la superficie de corte de la pirámide un aspecto estriado fino que también es obvio en la muestra macroscópica (véase la fotografía de arriba).

REFERENCIAS

AA, arterias arcuatas
AV, venas arcuatas
ILA, arteria interlobular
ILV, vena interlobular
IM, médula interna
IV, vasos interlobulillares
MC, cáliz menor
OM, médula externa
P, papila
RCol, columna renal
RC, corpúsculos renales
VR, vasos rectos
flechas, rayos medulares
línea de puntos, límite entre la corteza y la médula


corteza
IV
OM
RCol
RCol
AV
AA
ILA
IM
VR
ILV
IV
P
MC


RC
Corteza
AA
AV
AA
AV
Médula

• LÁMINA 75 Riñón II

La **nefrona** es la unidad funcional del riñón. En cada riñón humano hay alrededor de 2 millones de nefronas. Tienen a su cargo la producción de la orina y equivalen a la porción secretora de otras glándulas. Los **túbulos colectores**, que realizan la concentración definitiva de la orina, son análogos de los conductos excretores de las glándulas exocrinas. La nefrona está formada por el **corpúsculo renal** y los **túbulos renales**. El corpúsculo renal consiste en un **glomérulo**, un ovillejo de unas 10 a 20 asas capilares, rodeado por una estructura epitelial bilaminar caliciforme, llamada **cápsula renal (de Bowman)**. A la altura del *polo vascular* los capilares glomerulares reciben la sangre desde una *arteriola aferente* y a continuación la envían a una **arteriola eferente** que abandona la cápsula de Bowman y después se ramifica para formar una red capilar nueva que irriga los túbulos renales. Por el polo opuesto, el polo urinario, el filtrado plasmático abandona la cápsula de Bowman. Las porciones tubulares de la nefrona son el **segmento grueso proximal** (que consiste en el **túbulo contorneado proximal** y el **túbulo recto proximal**), el **segmento delgado** (que constituye la **rama delgada del asa de Henle**) y el **segmento grueso distal** (que está formado por el **túbulo recto distal** y el **túbulo contorneado distal**). El asa de Henle es la porción de la nefrona que tiene forma de U y está compuesta por los segmentos gruesos rectos de los túbulos proximal y distal y el segmento delgado que hay entre ellos. El túbulo contorneado distal desemboca en el **túbulo colector**. La nefrona y el túbulo colector forman el *túbulo urinífero*.

Corteza, riñón, ser humano, H-E, 60 ×.

La **corteza renal** puede dividirse en dos regiones denominadas **laberinto cortical** *(CL)* y **rayos medulares** *(MR)*. El laberinto cortical posee los **corpúsculos renales** *(RC)*, que aparecen como estructuras esferoidales relativamente grandes. Alrededor de cada corpúsculo renal hay túbulos contorneados proximales y distales, que también son parte del laberinto cortical. A causa de su tortuosidad, los túbulos contorneados, en particular los proximales, exhiben diversos perfiles que en su mayoría son ovales o circulares; pero otros, más alargados, tienen la forma de una J, de una C o incluso de una S. Los rayos medulares están compuestos por grupos de túbulos rectos orientados en la misma dirección y que parecen irradiarse desde la base de la pirámide. Cuando los rayos medulares se seccionan en un plano longitudinal, como se ve en esta microfotografía, los túbulos exhiben un contorno alargado. Los rayos medulares contienen túbulos rectos proximales (segmentos gruesos; ramas descendentes del asa de Henle), túbulos rectos distales (segmentos gruesos; ramas ascendentes del asa de Henle) y túbulos colectores.

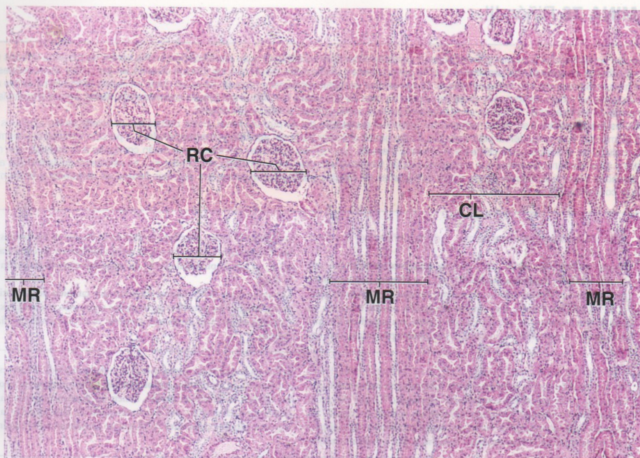
Corteza, riñón, ser humano, H-E, 120 ×.

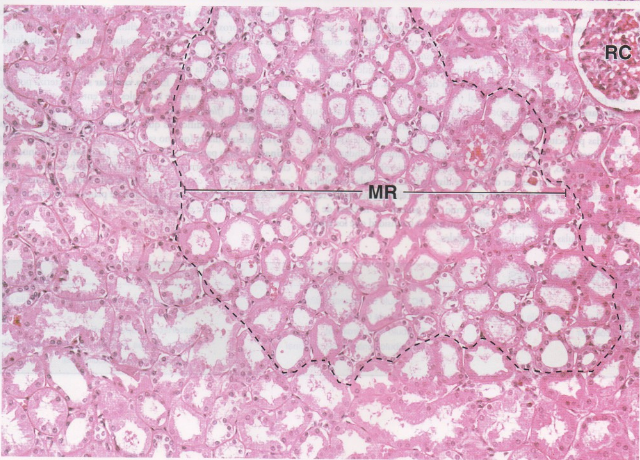
Esta microfotografía muestra otro aspecto de la **corteza renal**, con un poco más de aumento, seccionada en un plano perpendicular al del corte de la microfotografía de arriba. En la periferia de la imagen se ve el **laberinto cortical**, en el cual la mayor parte de los túbulos tienen un contorno redondeado u oval, aunque algunos también son más alargados y curvos. El aspecto es el mismo que el de las regiones del laberinto cortical de la microfotografía de arriba. En el laberinto cortical también se ve un **corpúsculo renal** *(RC)*. En cambio, las formas de los túbulos del rayo medular de esta imagen son muy diferentes de las que aparecen en la fotografía de arriba. Todos los túbulos rodeados por la *línea de puntos* pertenecen al rayo medular *(MR)* y se han seccionado en sentido transversal.

La inspección general de los túbulos del rayo medular indica que es posible reconocer varios tipos diferentes según sus dimensiones, la forma de su luz y el tamaño de las células tubulares. Estas características, así como las del laberinto cortical, se consideran en la Lámina 76.

REFERENCIAS

CL, laberinto cortical
MR, rayo medular
RC, corpúsculo renal
línea de puntos, límite aproximado del rayo medular


RC
CL
MR
MR
MR


RC
MR

• LÁMINA 76 Riñón III

Los túbulos contorneados proximal y distal poseen características que contribuyen a su identificación en los cortes de parafina teñidos con H-E. Los **túbulos contorneados proximales** por lo general tienen un diámetro mayor que los túbulos distales; en los cortes transversales su luz con frecuencia aparece con forma estrellada. En las células del túbulo proximal a menudo se ve un ribete en cepillo (microvellosidades apicales). Además, el túbulo contorneado proximal supera en más de dos veces la longitud del **túbulo contorneado distal**; en consecuencia, la mayor parte de las imágenes tubulares en el laberinto cortical corresponden a túbulos proximales.
Las **células mesangiales** y su matriz extracelular forman el **mesangio** del corpúsculo renal. Están debajo del endotelio de los capilares del ovillejo glomerular y se extienden al polo vascular, donde pasan a formar parte del **aparato yuxtaglomerular**. La porción terminal del segmento grueso distal de la nefrona está cerca de la arteriola aferente. Las células epiteliales del túbulo que están contiguas a la arteriola son más delgadas y altas y están más juntas que las demás células tubulares y forman la denominada *mácula densa*. Las células musculares lisas arteriales ubicadas frente a la mácula densa están modificadas en **células yuxtaglomerulares** que secretan **renina** en respuesta a la disminución de la concentración de NaCl en la sangre.



Túbulos contorneados proximal y distal, riñón, ser humano, H-E, 240 ×.
En esta microfotografía, de una región del **laberinto cortical**, hay seis cortes de **túbulo contorneado distal** *(DC)*. Los **túbulos contorneados proximales** (sin rótulo) tienen un diámetro externo un poco mayor que el de los túbulos distales. Los túbulos proximales poseen un ribete en cepillo, mientras que los túbulos distales tienen una superficie luminal más nítida y mejor definida. La luz de los túbulos proximales con frecuencia es de forma estrellada, lo cual no es el caso en los túbulos distales. Es característico que aparezcan menos núcleos en un corte transversal de un túbulo proximal que en un segmento equivalente de un túbulo distal.
La mayor parte de los puntos mencionados también pueden utilizarse para distinguir las porciones rectas de los segmentos gruesos proximales y distales en los rayos medulares, como se ve en la microfotografía de la derecha.



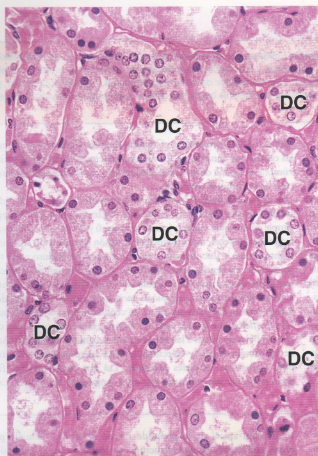
Túbulos rectos proximal y distal, riñón, ser humano, H-E, 240 ×.
En esta microfotografía todas las siluetas tubulares son redondeadas con excepción de la del túbulo contorneado proximal *(PC)* que está en el ángulo inferior derecho (pertenece al laberinto cortical contiguo). En segundo lugar, la cantidad de cortes de túbulos proximales *(P)* y distales *(D)* es casi igual en el rayo medular, como se indica en esta microfotografía, en la cual se ha rotulado cada uno de los túbulos. Obsérvese que, a diferencia de los **túbulos rectos distales**, los **túbulos rectos proximales** exhiben un ribete en cepillo, tienen un diámetro externo mayor y muchos poseen una luz con forma estrellada. El rayo medular también contiene **túbulos colectores** *(CT)*, que se consideran en la Lámina 77.

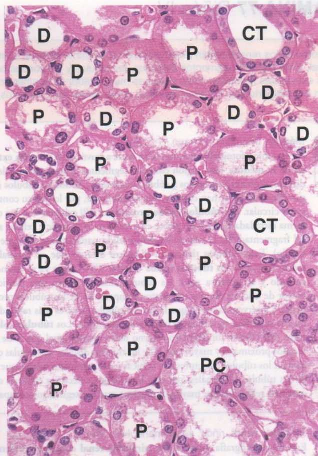


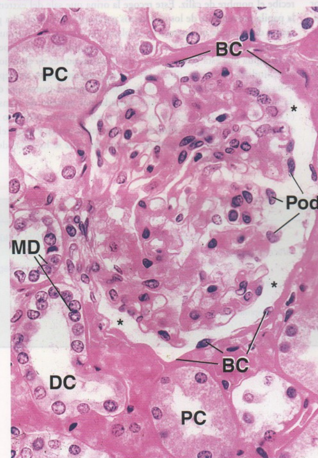
Corpúsculos renales, riñón, ser humano, H-E, 360 ×.
El **corpúsculo renal** aparece como una estructura esferoidal cuya periferia está compuesta por una cápsula delgada que rodea un espacio estrecho de aspecto claro llamado **espacio urinario** *(asteriscos)* y un ovillejo capilar o glomérulo que se ve como una aglomeración celular grande. La cápsula del corpúsculo renal, denominada **cápsula de Bowman**, en realidad tiene dos partes: una hoja o capa parietal *(BC)* y una hoja o capa visceral. La **hoja parietal** está formada por células epiteliales planas organizadas en un solo estrato (epitelio simple plano). La **hoja visceral** consiste en células, llamadas podocitos *(Pod)*, que revisten la superficie externa de los capilares glomerulares. Excepto en los sitios donde claramente lindan con el espacio urinario, como las células señaladas en la microfotografía izquierda, los podocitos pueden ser difíciles de distinguir de las células endoteliales capilares. Para complicar aún más las cosas, las células mesangiales también son un componente del glomérulo. En general los núcleos de los podocitos son más grandes y se tiñen con menos intensidad que los núcleos de las células endoteliales y mesangiales.
En la microfotografía izquierda se señala un túbulo contorneado distal *(DC)* y dos proximales *(PC)*. Las células del túbulo distal están más apiñadas de un lado. Estas células apiñadas forman la mácula densa *(MD)* que es contigua a la arteriola aferente.
En la microfotografía derecha son obvios el polo vascular y el polo urinario del corpúsculo renal. El **polo vascular** se caracteriza por la presencia de arteriolas *(A)*, una de las cuales está entrando en el corpúsculo o saliendo de él *(flecha de dos puntas)*. La arteriola aferente posee células musculares lisas modificadas que contienen gránulos, las llamadas células yuxtaglomerulares (que no se ven en esta microfotografía). En el **polo urinario** la hoja parietal de la cápsula de Bowman es continua con el inicio del túbulo contorneado proximal *(PC)*. Aquí el espacio urinario del corpúsculo renal se continúa con la luz del túbulo proximal y el epitelio de revestimiento se transforma de simple plano en simple cúbico o cilíndrico bajo con ribete en cepillo.

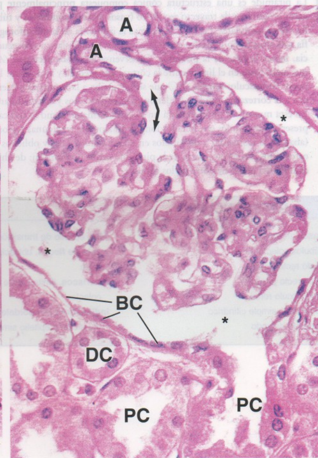
REFERENCIAS

A, arteriola
BC, cápsula de Bowman (hoja parietal)
CT, túbulo colector
D, túbulo recto distal
DC, túbulo contorneado distal
MD, mácula densa
P, túbulo recto proximal
PC, túbulo contorneado proximal
Pod, podocito (hoja visceral de la cápsula de Bowman)
asteriscos, espacio urinario
flecha de dos puntas, vaso sanguíneo en el polo vascular del corpúsculo renal


DC
DC
DC
DC
DC
DC


D
CT
P
D
D
P
D
P
D
D
P
D
P
D
P
D
D
P
CT
D
P
D
P
D
P
D
D
P
P
D
P
PC
P
P


BC
PC
*
Pod
MD
*
*
BC
DC
PC


A
A
*
*
BC
*
DC
PC
PC

• LÁMINA 77 Riñón IV

Los corpúsculos renales están restringidos en el laberinto cortical. La **médula** contiene los segmentos gruesos rectos de los túbulos proximal y distal, junto con sus segmentos delgados, los túbulos y los conductos colectores y los vasos sanguíneos que transcurren paralelos a ellos. Estas estructuras funcionan como sistemas *multiplicador de contracorriente* e *intercambiador de contracorriente* que, en última instancia, producen orina hipertónica. La orina definitiva drena desde los conductos papilares (de Bellini) hacia los cálices que luego la envían a la pelvis renal.

Médula, riñón, ser humano, H-E, 240 ×.

En esta microfotografía se muestra un corte a través de la **porción externa de la médula**. Esta región contiene segmentos gruesos proximales y distales, segmentos delgados y túbulos colectores. Todos los túbulos son paralelos y todos se han cortado transversalmente, por lo que su contorno es circular. Los **túbulos rectos proximales** *(P)* exhiben una luz con forma estrellada típica y un ribete en cepillo (o la superficie celular apical fragmentada de la cual se ha desprendido parcialmente el ribete en cepillo). Estos túbulos tienen un diámetro externo que en general es mayor que el de los **túbulos rectos distales** *(D)*. Como ya se ha mencionado y se muestra aquí, los túbulos distales tienen una cantidad mayor de núcleos que los segmentos comparables de los túbulos proximales. Obsérvese también que la luz del túbulo distal es más redondeada y la superficie apical de las células es más nítida. Los **túbulos colectores** *(CT)* tienen un diámetro externo más o menos igual que el de los túbulos proximales y mayor que el de los túbulos distales. Las células que forman los túbulos colectores son cúbicas y de un tamaño menor que las de los túbulos proximales; por ello los túbulos colectores exhiben una cantidad relativamente mayor de núcleos que los segmentos comparables de túbulos proximales. ¡Contémoslos! Por último, los límites entre las células que constituyen los túbulos colectores suelen ser obvios *(asteriscos)*; ésta es una de las características más confiables para la identificación de los túbulos colectores.

Los segmentos delgados *(T)* tienen las paredes más finas de todos los túbulos renales que hay en la médula. Están formados por un epitelio simple cúbico bajo o plano (como se ve aquí) y las luces son relativamente grandes. A veces, un corte incluye la región de transición entre un segmento grueso y uno delgado y puede reconocerse incluso en el túbulo seccionado en sentido transversal. En la microfotografía aparece una transición de este tipo (en el túbulo con *dos flechas* en la luz). En un lado la célula tubular *(flecha que apunta hacia la izquierda)* es la típica del segmento proximal y posee un ribete en cepillo distintivo. El otro lado del túbulo *(flecha que apunta hacia la derecha)* está compuesto por células cúbicas bajas parecidas a las que forman los segmentos delgados. Además de los túbulos renales y colectores, en esta microfotografía hay muchas otras estructuras tubulares pequeñas. Las que tienen paredes finas y están revestidas por endotelio son vasos sanguíneos de pequeño calibre.

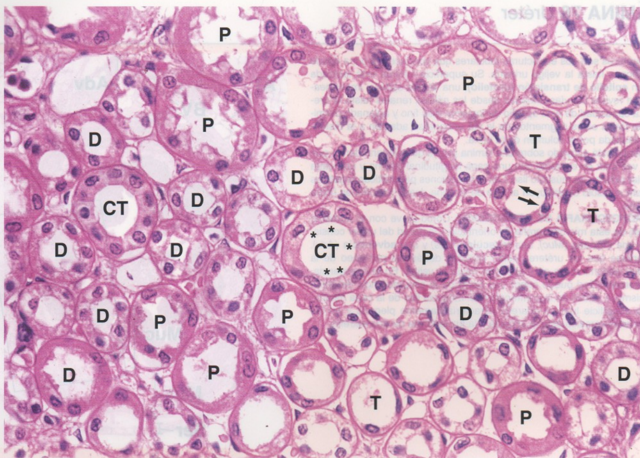
Pirámide renal, riñón, ser humano, H-E, 20 ×.

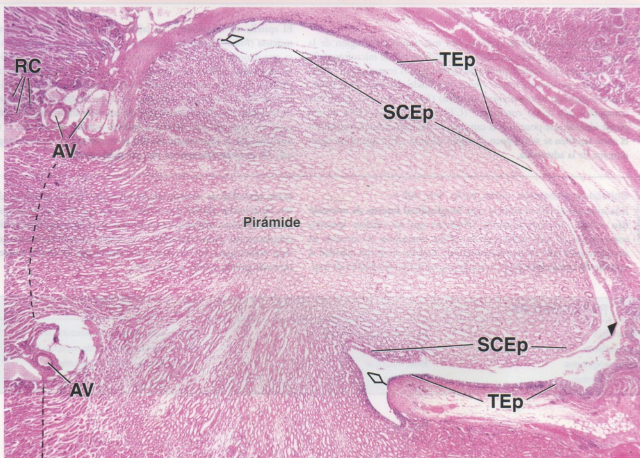
Esta microfotografía muestra una **pirámide renal** con poco aumento. La pirámide es una estructura cónica compuesta principalmente por vasos sanguíneos de trayecto rectilíneo (vasos rectos), conductos y túbulos rectos medulares. La *línea de puntos* a la izquierda de la microfotografía está situada en el límite entre la corteza y la médula; en consecuencia, marca la base de la pirámide. Obsérvense los **vasos arcuatos** *(AV)* que están justo en el límite entre la corteza y la médula y lo definen. Los pocos corpúsculos renales *(RC)* que se ven arriba a la izquierda pertenecen a la corteza profunda y se denominan corpúsculos yuxtamedulares. En esta muestra la pirámide está un poco deformada, como lo indica la presencia de túbulos seccionados longitudinalmente en algunas regiones (abajo, a la izquierda) y de túbulos en cortes transversales y oblicuos en otros sitios. En efecto, parte de la pirámide sufrió una torsión; de ahí el cambio del plano de corte de los túbulos.

La porción apical de la pirámide *(punta de flecha)*, llamada **papila renal**, está alojada en una estructura con forma de copa o embudo que recibe el nombre de cáliz. Éste recoge la orina que sale del extremo de la papila proveniente de los conductos papilares (de Bellini) (La punta exacta de la papila no aparece en el plano del corte y con este aumento escaso tampoco se ven los orificios de los conductos). La superficie de la papila que está frente a la luz del **cáliz menor** es de epitelio simple cilíndrico o simple cúbico *(SCEp)* (En algunos sitios este epitelio se ha separado de la superficie de la papila y aparece como una delgada hebra de tejido). El cáliz está tapizado por epitelio de transición *(TEp)*. Aun cuando no es obvio con el poco aumento utilizado aquí, el límite entre el epitelio cilíndrico que reviste la papila y el epitelio de transición que tapiza la superficie interna del cáliz se ha señalado con *indicadores romboidales*.

REFERENCIAS

AV, vasos arcuatos
CT, túbulos colectores
D, túbulo recto distal
P, túbulo recto proximal
RC, corpúsculo renal
SCEp, epitelio simple cilíndrico
T, segmento delgado
TEp, epitelio de transición
punta de flecha, ubicación del vértice de la pirámide
asteriscos, límites entre las células de un túbulo colector
indicadores romboidales, límite entre epitelio de transición y epitelio simple cilíndrico
flecha que apunta a la izquierda, célula de túbulo proximal
flecha que apunta a la derecha, célula de segmento delgado


P
P
P
D
T
D
D
CT
D
T
D
D
CT
P
D
P
P
D
P
D
P
D
T
P

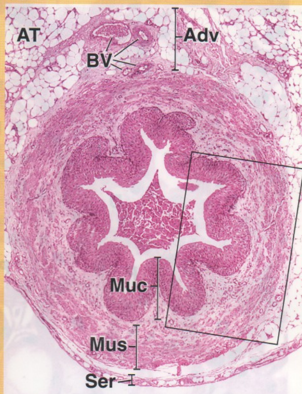

TEp
RC
SCEp
AV
Pirámide
SCEp
AV
TEp

• LÁMINA 78 Uréter

Los uréteres son dos estructuras tubulares que conducen la orina desde los riñones hasta la vejiga urinaria. Su superficie luminal está tapizada por un **epitelio de transición (urotelio)**, una lámina epitelial impermeable que reviste las vías urinarias desde los cálices renales hasta la uretra. La capacidad de este epitelio de tornarse más fino y aplanado permite que todos estos segmentos de la vía urinaria se adapten a la distensión causada por el volumen de la orina.

El epitelio está apoyado sobre una lámina propia de colágeno denso que a su vez está en contacto con una capa longitudinal interna y una capa circular externa de músculo liso. Las contracciones peristálticas regulares de este músculo contribuyen al flujo de la orina desde los riñones hacia la vejiga.

MICROFOTOGRAFÍA DE ORIENTACIÓN: Como se ve con el aumento escaso de esta microfotografía de orientación, la pared del uréter consiste en una **mucosa** *(Muc)*, una **muscular** *(Mus)* y una **adventicia** *(Adv)*. Obsérvese que los uréteres están situados detrás del peritoneo de la cavidad abdominal en su trayectoria hacia la vejiga. En consecuencia, una **serosa** *(Ser)* puede cubrir una parte de la circunferencia del tubo. Asimismo, a causa de la contracción del músculo liso de la capa muscular, la superficie luminal aparece característicamente plegada y en los cortes transversales esto le imparte a la luz la forma de una estrella.



Uréter, simio, H-E, 160 ×.

En esta microfotografía se examina con más aumento la región de la pared del uréter que está incluida en el *rectángulo* de la microfotografía de orientación. De inmediato puede reconocerse el revestimiento epitelial grueso, que aparece nítido y bien delimitado del resto de la pared. Éste es el **epitelio de transición (urotelio)** *(Ep)*. El resto de la pared está compuesto por tejido conjuntivo *(CT)* y músculo liso. Este último puede identificarse porque es la capa que se tiñe con más intensidad. En el corte también se ve un poco de tejido adiposo *(AT)*, que es un componente de la adventicia.

El epitelio de transición y su tejido conjuntivo de sostén forman la **mucosa** *(Muc)*. No hay una submucosa definida, aunque a veces se aplica esta denominación al tejido conjuntivo más cercano al músculo.

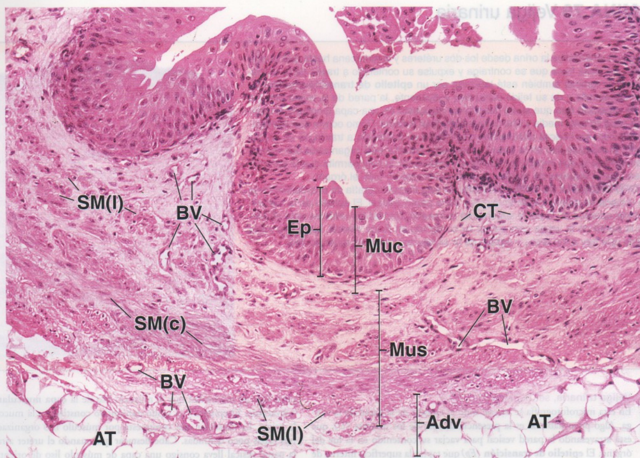
La **muscular** *(Mus)* está organizada en una capa longitudinal interna *[SM(l)]*, una capa circular media *[SM(c)]* y una capa longitudinal externa *[SM(l)]*. No obstante, sólo hay una capa longitudinal externa en el extremo inferior (distal) del uréter. En un corte transversal del uréter las capas de músculo liso interna y externa quedan seccionadas a través, mientras que la capa media circular se ve cortada en sentido longitudinal. Así es como aparecen en esta microfotografía.

Epitelio de transición, uréter, simio, H-E, 400 ×.

Esta microfotografía muestra la capa **longitudinal interna de músculo liso** *[SM(l)]* con más aumento. Obsérvese que los núcleos aparecen redondeados, lo cual indica que las células musculares se cortaron en sentido transversal. En la microfotografía también se ve con claridad el **epitelio de transición** *(Ep)*. Las células superficiales del epitelio de transición (urotelio) de manera característica son las más grandes y algunas son binucleadas *(flecha)*. Las células basales son las más pequeñas y sus núcleos aparecen típicamente apiñados a causa de la cantidad mínima de citoplasma que posee cada célula. Las células intermedias parece que forman varias capas y son de un tamaño mayor que las células basales pero menores que las células superficiales.

REFERENCIAS

Adv, adventicia
AT, tejido adiposo
BV, vasos sanguíneos
CT, tejido conjuntivo
Ep, epitelio de transición
Muc, mucosa
Mus, muscular
Ser, serosa
SM(c), capa circular de músculo liso
SM(l), capa longitudinal de músculo liso
flecha, célula superficial binucleada

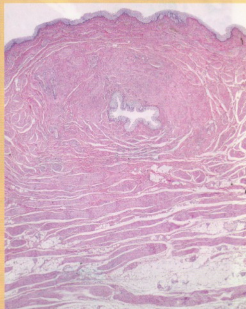

SM(l)
BV
Ep
Muc
CT
SM(c)
BV
Mus
BV
Adv
AT
AT
SM(l)


BV
Ep
CT
SM(l)

• LÁMINA 79 Vejiga urinaria

La vejiga urinaria recibe la orina desde los dos uréteres y la almacena hasta que la estimulación nerviosa hace que se contraiga y expulse su contenido a través de la uretra. Su superficie luminal también está tapizada por un **epitelio de transición (urotelio)**. Debajo del epitelio y de su tejido conjuntivo subyacente, la pared de la vejiga urinaria contiene **músculo liso** que suele describirse dispuesto en una capa longitudinal interna, una capa circular media y una capa longitudinal externa. Como ocurre con la mayoría de las vísceras huecas distensibles que vacían su contenido a través de un orificio estrecho, el músculo liso en la pared de la vejiga urinaria está organizado con menos regularidad que la que implica la descripción tradicional, lo cual permite que la contracción reduzca el volumen de manera bastante uniforme en todo el órgano.

MICROFOTOGRAFÍA DE ORIENTACIÓN: En esta microfotografía de orientación de la vejiga urinaria se muestra todo el espesor de la pared vesical. El epitelio de la superficie luminal aparece en la parte superior de la imagen. Uno de los uréteres está atravesando la pared de la vejiga para vaciar su contenido en la luz vesical. La mayor parte del tejido que hay a los lados y debajo de la silueta del uréter es músculo liso.



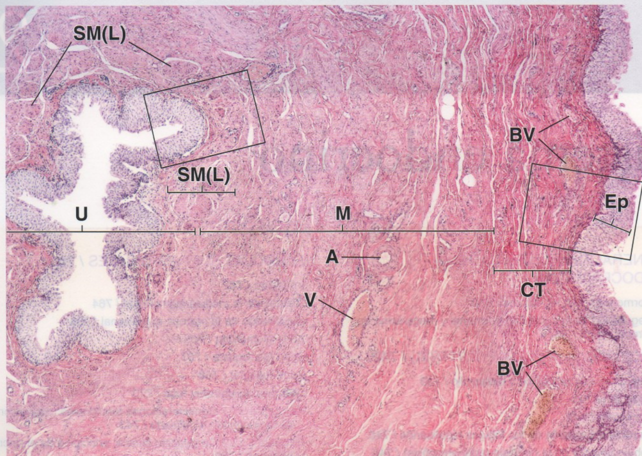
Vejiga urinaria, ser humano, H-E, 60 ×.
En esta microfotografía se ve casi todo el espesor de la pared de la vejiga. Algo poco habitual es la presencia de uno de los uréteres *(U)*, que está atravesando la pared vesical para vaciar su contenido en la luz del órgano. El **epitelio de transición** *(Ep)* que tapiza la superficie interna de la vejiga aparece a la derecha. Bajo el epitelio hay una capa de tejido conjuntivo *(CT)* relativamente gruesa que contiene vasos sanguíneos *(BV)* de diversos tamaños. Obsérvese que el tejido conjuntivo se tiñe con un poco más de intensidad que el músculo liso de la **capa muscular** *(M)* subyacente. El epitelio y el tejido conjuntivo constituyen la mucosa de la vejiga. La muscular está compuesta por músculo liso organizado en tres capas poco definidas. Cabe destacar que cuando el uréter atraviesa la pared vesical lleva consigo una capa de músculo liso de orientación longitudinal *[SM(L)]*. En la muscular a veces se ven arterias *(A)* y venas *(V)* de calibre mediano.

Epitelio de transición, vejiga urinaria, ser humano, H-E, 250 ×.
Este aumento mayor del *rectángulo de la izquierda* de la microfotografía de arriba muestra el **epitelio de transición** *(Ep)* y el tejido conjuntivo *(CT)* subyacente que forman la mucosa del uréter. Junto a la mucosa hay haces de músculo liso en corte longitudinal *[SM(L)]* que pertenecen al uréter. En el tejido conjuntivo contiguo al músculo liso se ve un vaso linfático pequeño *(Lym)*. Obsérvense los linfocitos, reconocibles por sus pequeños núcleos hipercromáticos redondeados, dentro de la luz del vaso.

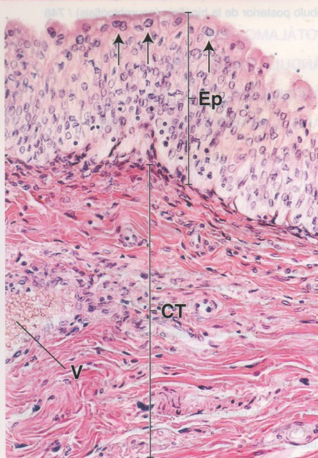
Epitelio de transición, vejiga urinaria, ser humano, H-E, 250 ×.
Este aumento mayor del *rectángulo de la derecha* de la microfotografía de arriba muestra el **epitelio de transición vesical** *(Ep)* y el tejido conjuntivo *(CT)* subyacente de la pared de la vejiga. El epitelio de transición se caracteriza por sus células superficiales abombadas o con forma de cúpula que en muchos casos son binucleadas *(flechas)*. El espesor del epitelio de transición es variable. Cuando la vejiga está distendida por completo como mínimo se llegan a ver hasta tres capas celulares. Aquí, en cambio, con la vejiga contraída, parece que hay hasta diez capas celulares debido al plegamiento de las células sobre sí mismas conforme el músculo liso se contrae y la extensión de la superficie mucosa se reduce. El tejido conjuntivo consiste en haces de fibras colágenas entremezclados con cantidades variables de linfocitos que se identifican por sus núcleos redondeados hipercromáticos. En el tejido conjuntivo de la mucosa también se ve una vena *(V)* repleta de eritrocitos.

REFERENCIAS

A, arteria
BV, vaso sanguíneo
CT, tejido conjuntivo
Ep, epitelio de transición
Lym, vaso linfático
M, muscular
SM(L), músculo liso en corte longitudinal
U, uréter
V, vena
flechas, células binucleadas


SM(L)
SM(L)
U
M
BV
Ep
A
V
CT
BV


Ep
CT
Lym
SM(L)


Ep
CT
V

capítulo 21

Sistema endocrino

GENERALIDADES DEL SISTEMA ENDOCRINO

El **sistema endocrino** produce diversas secreciones denominadas **hormonas** (*gr. hormáein, excitar*) que sirven como efectores para regular las actividades de diversas células, tejidos y órganos de la economía. Sus funciones son indispensables para mantener la homeostasis y coordinar el crecimiento y el desarrollo corporales. La función del sistema endocrino es similar a la del sistema nervioso: ambos comunican información a células y órganos periféricos. La comunicación en el sistema nervioso es a través de la transmisión de impulsos nerviosos a lo largo de prolongaciones neuronales y la liberación de neurotransmisores. La comunicación en el sistema endocrino es por medio de hormonas, que se transportan a su destino a través de los espacios del tejido conjuntivo y de los vasos sanguíneos. Estos dos sistemas están relacionados desde el punto de vista funcional. El sistema endocrino produce una respuesta más lenta y más prolongada que el sistema nervioso. Ambos sistemas pueden actuar al mismo tiempo sobre las mismas células y tejidos diana y algunas neuronas secretan hormonas.

Hormonas y sus receptores

En general, una hormona se describe como una sustancia con actividad biológica que actúa sobre células diana específicas.

En la definición clásica una **hormona** es un producto de secreción de células y órganos endocrinos que pasa al sistema circulatorio (torrente sanguíneo) para ser transportado hasta sus dianas celulares. Durante muchos años este **control endocrino** de los tejidos diana se mantuvo como una parte central de la endocrinología. Investigaciones recientes indican que varias hormonas y sustancias con actividad hormonal no siempre se liberan en la sangre sino que pasan a los espacios del tejido conjuntivo donde pueden actuar sobre células contiguas o difundirse hacia dianas celulares cercanas que expresan receptores específicos para esa hormona en

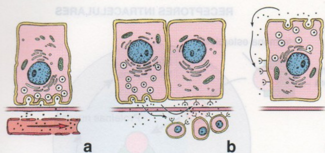


FIGURA 21.1 • **Mecanismos de control hormonal.** Este diagrama esquemático muestra tres tipos básicos de mecanismos de control. **a.** En el control endocrino la hormona se libera desde la célula productora hacia el torrente sanguíneo, que la transporta hasta las células efectoras. **b.** En el control paracrino la hormona es secretada por una célula y actúa sobre células contiguas que expresan receptores específicos. **c.** En el control autocrino la hormona actúa sobre receptores ubicados en la célula que la produce.

particular. Este tipo de acción hormonal se conoce como **control paracrino**. Además, algunas células expresan receptores para hormonas que ellas mismas secretan. Este tipo de acción hormonal se conoce como **control autocrino**. Estas hormonas regulan la actividad de la misma célula. La Figura 21.1 reseña diversos mecanismos de control hormonal.

Las hormonas comprenden tres clases de compuestos.

Las células del sistema endocrino liberan más de 100 **hormonas** y **sustancias con actividad hormonal** que desde el punto de vista químico se dividen en tres clases de compuestos:

- **Esteroides**, compuestos derivados del colesterol, que son sintetizados y secretados por células de los ovarios, de los testículos y de la corteza suprarrenal. Estas hormonas (**esteroides gonadales** y **corticosuprarrenales**) se liberan en el torrente sanguíneo y se transportan hasta sus dianas celulares con la ayuda de proteínas plasmáticas o proteínas transportadoras especializadas como la **proteína fijadora de andrógenos**. Las proteínas transportadoras protegen la hormona de la degradación durante su transporte hasta el tejido diana. Cuando se necesita, la hormona se libera de la proteína transportadora para activarse.
- **Proteínas, polipéptidos** y **péptidos pequeños**, que son sintetizados y secretados por células del hipotálamo, la hipófisis, la glándula tiroides, la paratiroides y el páncreas y por células endocrinas diseminadas en los sistemas digestivo y respiratorio. Las hormonas de este grupo (p. ej., **insulina**, **glucagón**, **hormona del crecimiento [GH]** o **somatotrofina [STH]**, **adrenocorticotrofina [ACTH]**, **hormona foliculoestimulante [FSH]**, **hormona luteinizante [LH]**, **hormona antidiurética [ADH]**, **oxitocina**, **interleucinas** y **factores de crecimiento diversos**), al liberarse en la circulación, se disuelven con facilidad en la sangre y por lo general no necesitan proteínas transportadoras especiales. Sin embargo, la mayor parte de los polipéptidos y las proteínas, si no todos, tienen proteínas transportadoras específicas (p. ej., **proteína fijadora de factor de crecimiento símil insulina [IGFBP]**).
- **Análogos y derivados de aminoácidos y ácido araquidónico**, incluidas las **catecolaminas** (noradrenalina y adrenalina –derivados de fenilalanina/tirosina–) y las **prostaglandinas**, las **prostaciclinas** y los **leucotrienos** (derivados del ácido araquidónico), que son sintetizados y secretados por muchas neuronas, así como por una gran variedad de células, incluso las células de la médula suprarrenal. También forman parte de este grupo de compuestos las **hormonas tiroideas**, los derivados yodados del aminoácido tirosina que sintetiza y secreta la glándula tiroides. Al ser liberadas en la circulación, las catecolaminas se disuelven fácilmente en la sangre, a diferencia de las hormonas tiroideas, que se unen a la fracción de prealbúmina de las proteínas séricas (**transtiretina**) y a una **proteína fijadora de tiroxina** especializada.

Las hormonas interaccionan con receptores hormonales específicos para alterar la actividad biológica de las células diana.

El primer paso en la acción de una hormona sobre una diana celular es su unión a un **receptor hormonal específico**. Sin embargo, estudios recientes indican que algunas hormonas participan en respuestas no mediadas por receptor. Las hormonas interaccionan con sus receptores expuestos sobre la superficie de la diana celular o dentro de su citoplasma o núcleo. En general, se han identificado dos grupos de receptores hormonales:

- **Receptores de la superficie celular**, que interaccionan con hormonas peptídicas o catecolaminas que no pueden penetrar la membrana celular. La activación de estos receptores por su unión a la hormona rápidamente genera una gran cantidad de moléculas intracelulares pequeñas llamadas **segundos mensajeros**. Estas moléculas amplifican la señal iniciada por la interacción hormona-receptor y se producen por activación de proteínas G asociadas con la membrana. Entre los ejemplos de estos sistemas pueden mencionarse el **sistema adenilato ciclasa/cAMP** (para la mayoría de las hormonas proteicas y las catecolaminas), el **sistema guanilato ciclasa/cGMP** (un sistema antagónico de la acción del cAMP en algunas hormonas proteicas), el **sistema de tirosina cinasa** (para la insulina y el factor de crecimiento epidérmico [EGF]), el **sistema del fosfatidilinositol** (para ciertas hormonas como la oxitocina, la hormona liberadora de gonadotrofinas [GnRH], la angiotensina II y neurotransmisores como la adrenalina) y la **activación de canales iónicos** (para la mayor parte de los neurotransmisores). Las moléculas de segundo mensajero en su mayoría ejercen una acción estimulante sobre el metabolismo celular. Los ejemplos de este tipo de moléculas incluyen: **adenosinamonofosfato cíclico (cAMP)**, **1,2-diacilglicerol (DAG)**, **inositol 1,4,5-trifosfato (IP_3)** y **Ca^{2+}**. El compuesto **guanosinamonofosfato cíclico (cGMP)**, que interfiere la producción de cAMP, produce una respuesta sobre todo inhibidora. Las moléculas de segundo mensajero producidas por las reacciones en cascada de estos sistemas alteran el metabolismo celular y producen respuestas específicas de hormona (Fig. 21.2).
- **Receptores intracelulares**, que están ubicados dentro de la célula (sobre todo en el núcleo) y son utilizados por los **esteroides** y las **hormonas tiroideas** que pueden penetrar con facilidad tanto la membrana plasmática como la envoltura nuclear. Estos receptores consisten en complejos multiproteicos grandes de chaperonas (proteínas tutoras o carabinas proteicas) que poseen tres dominios de unión: una región de unión a la hormona, una región de unión al DNA y una región aminoterminal. La unión de la hormona a estos receptores causa la transformación alostérica del receptor en una forma que se une al DNA cromosómico y estimula la **actividad de la RNA polimerasa**. Esto, a su vez,

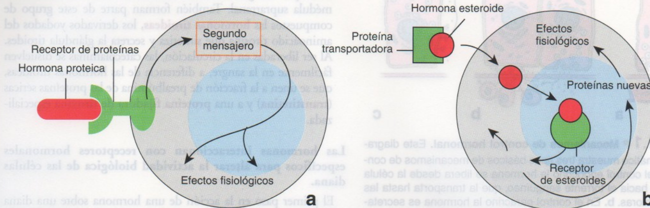


FIGURA 21.2 • Mecanismos generales de acción hormonal. a. Este diagrama esquemático muestra el fundamento de la acción de las hormonas proteicas que comprende la participación de receptores de la superficie celular. Las moléculas hormonales se unen al receptor e inician la síntesis de moléculas de segundo mensajero. Estas moléculas a su vez activan una cascada de reacciones que producen respuestas específicas de la hormona en la célula estimulada. **b.** En este diagrama se muestra el mecanismo de acción de las hormonas esteroides, las cuales utilizan receptores intracelulares. La unión de la hormona al receptor hace que éste sufra una transformación alostérica en una forma que se une al DNA. Esta unión conduce a la transcripción del DNA en un mRNA y a la producción de proteínas nuevas que desencadenan respuestas específicas de la hormona en la célula estimulada.

aumenta la transcripción del DNA en mRNA, lo cual conduce a la producción de proteínas nuevas que regulan el metabolismo celular. En consecuencia, las hormonas que actúan sobre receptores intracelulares influyen sobre la expresión génica de modo directo y no necesitan la colaboración de un segundo mensajero (véase la Fig. 21.2).

Regulación de la secreción hormonal y mecanismo de retrocontrol

La regulación de las funciones hormonales está a cargo de mecanismos de retrocontrol.

La producción hormonal con frecuencia está regulada desde el órgano diana por **mecanismos de retrocontrol**. En general, el retrocontrol ocurre cuando la respuesta a un estímulo (acción de la hormona) tiene un efecto sobre el estímulo original (célula secretora de la hormona). La índole de esta respuesta determina el tipo de retrocontrol. Hay dos tipos de retrocontrol; el **retrocontrol negativo** ocurre cuando la respuesta disminuye el estímulo original. Es mucho más común que el **retrocontrol positivo**, que ocurre cuando la respuesta aumenta el estímulo original.

Para comprender mejor la función de los mecanismos de retrocontrol, se puede tomar como ejemplo un sistema acondicionador de aire, que también utiliza un sistema de retrocontrol negativo simple. Cuando el compresor produce aire frío suficiente para disminuir la temperatura por debajo del nivel ajustado en el termostato, este último se dispara y apaga el compresor. En este sistema de retrocontrol negativo, el compresor detecta la temperatura más baja y disminuye su respuesta (suspende su producción de aire frío). Cuando la temperatura vuelve a subir por arriba del nivel ajustado, el retrocontrol negativo se suspende y el compresor se enciende de nuevo (para más información sobre retrocontrol negativo, véase el Recuadro 21.1, Consideraciones funcionales: regulación de la secreción hipofisaria).

Las actividades de las hormonas están controladas en forma constante en muchos niveles, desde los procesos biosintéticos moleculares hasta las consecuencias finales de la acción hormonal. En las secciones sobre hipófisis, hipotálamo y glándula tiroides se comentan varios ejemplos de mecanismos de retrocontrol.

En muchos órganos hay células secretoras de hormonas para regular su actividad.

Este capítulo se ocupa sobre todo de las **glándulas endocrinas** bien definidas que liberan sus hormonas en el torrente sanguíneo para que se transporten hasta sus células y órganos diana. En otros capítulos se comenta la **función endocrina** del tejido adiposo y de ciertas **células individuales** de las gónadas, el hígado, los riñones y el tubo digestivo. Las células del **sistema neuroendocrino difuso (DNES)** (véase la p. 581) forman una colección de células endocrinas en el organismo. Además de su función endocrina, las células del DNES ejercen un control autocrino y paracrino de la actividad de sus propias células y de las células epiteliales contiguas por difusión de secreciones peptídicas a través de los espacios extracelulares.

■ HIPÓFISIS (GLÁNDULA PITUITARIA)

La **hipófisis** o glándula pituitaria y el **hipotálamo** (la porción del diencéfalo a la que está unida la hipófisis) están vinculados morfológica y funcionalmente en el control endocrino y neuroendocrino de otras glándulas endocrinas. Dado que desempeñan papeles centrales en varios sistemas reguladores de retrocontrol, con frecuencia se llaman los "órganos maestros" del sistema endocrino. Antes, el control de la secreción hormonal hipofisaria por el hipotálamo se consideraba la función principal del **sistema neuroendocrino**. Sin embargo, en la actualidad el campo de la neuroendocrinología se ha expandido para comprender interacciones recíprocas múltiples entre el sistema nervioso central (SNC), el sistema nervioso autónomo (SNA), el sistema endocrino y el sistema inmunitario en la regulación de la homeostasis y las respuestas conductuales ante los estímulos ambientales. Por ejemplo, los ejes neuroendocrinos para el mantenimiento de la homeostasis energética se comentaron en el Capítulo 9 (Tejido adiposo).

• RECUADRO 21.1 **Consideraciones funcionales: regulación de la secreción hipofisaria**

La **liberación de hormonas desde el lóbulo anterior de la hipófisis** está regulada en forma minuciosa por tres niveles de mecanismos de control que comprenden los siguientes:

- **Nivel I: secreción de hormonas reguladoras hipotalámicas.** La hipófisis está bajo el control significativo del hipotálamo, que regula la liberación de hormonas reguladoras hipotalámicas en las venas porta hipofisarias. Las hormonas reguladoras hipotalámicas se producen en las células del hipotálamo en respuesta a las concentraciones de las hormonas circulantes y a impulsos del SNC. Estas hormonas actúan directamente sobre receptores muy específicos, los receptores asociados con proteínas G que están en la membrana plasmática de las células del lóbulo anterior de la hipófisis. La activación de los receptores genera señales positivas o negativas que afectan la transcripción génica y conducen a la estimulación o la inhibición de la secreción de las hormonas hipofisarias. La mayor parte de las hormonas tróficas producidas por el lóbulo anterior de la hipófisis son reguladas por hormonas liberadoras de polipéptidos, con la excepción notable de la dopamina. La producción de prolactina (PRL) es regulada principalmente por el efecto inhibidor de la dopamina (es decir, que la secreción de PRL es inhibida en forma tónica por la liberación de dopamina en el hipotálamo).
- **Nivel II: secreciones paracrinas y autocrinas de las células hipofisarias.** La liberación de las hormonas hipofisarias también es regulada por los factores de crecimiento y las citocinas solubles que sintetizan las células de la hipófisis.
- **Nivel III: efecto de retrocontrol de las hormonas circulantes.** La concentración de hormonas en la circulación sistémica regula la secreción por parte de las células del lóbulo anterior de la hipófisis. Esto se logra sobre todo por la regulación de retrocontrol negativo de las hormonas secretadas por la hipófisis ejercida por las hormonas provenientes de las dianas. Por ejemplo, la secreción de TSH es inhibida por las hormonas tiroideas sintetizadas en la glándula tiroides bajo la acción de la TSH.

Para comprender mejor el mecanismo de la regulación negativa, considérese un **sistema de retrocontrol negativo** simple que controla la síntesis y la liberación de las hormonas tiroideas T_3 y T_4 (véase la Fig. 21.6). La secreción de las hormonas tiroideas es controlada por la liberación en la sangre de la TSH sintetizada en el lóbulo anterior de la hipófisis. Si la concentración sanguínea de T_3 y T_4 es alta, no se produce ni se libera TRH. En cambio, si la concentración de estas hormonas es baja, el hipotálamo libera TRH en el sistema porta hipotalamohipofisario. La TRH estimula células específicas del lóbulo anterior de la hipófisis para que produzcan TSH que, a su vez, estimula la tiroides para que produzca y libere más hormona tiroidea. Conforme aumenta la concentración sanguínea de la hormona tiroidea, el sistema de retrocontrol negativo inhibe la liberación de TRH por el hipotálamo. Mediante el mismo mecanismo de regulación por retrocontrol negativo, las hormonas tiroideas también actúan sobre las células tirotrofas del lóbulo anterior de la hipófisis para inhibir su secreción de TSH.

Estructura macroscópica y desarrollo

La hipófisis está compuesta por tejido epitelial glandular y tejido nervioso (secretor).

La **hipófisis** es una glándula endocrina compuesta, del tamaño de un guisante, que pesa 0,5 g en los varones y 1,5 g en las mujeres multíparas (es decir, las mujeres que han tenido dos o más partos). Está situada centralmente en la base del cerebro y ocupa una depresión con forma de silla de montar en el hueso esfenoides que se llama **silla turca**. Un pedículo corto (el **infundíbulo**) y una red vascular conectan la hipófisis al hipotálamo.

La hipófisis tiene dos componentes funcionales (Fig. 21.3):

- **Lóbulo anterior (adenohipófisis)**, que es el tejido epitelial glandular
- **Lóbulo posterior (neurohipófisis)**, que es el tejido nervioso secretor

Estas dos porciones son de origen embriológico diferente. El lóbulo anterior de la hipófisis deriva de una evaginación del **ectodermo de la orofaringe** hacia el encéfalo **(bolsa de Rathke)**, mientras que el lóbulo posterior tiene su origen en un brote que prolifera caudalmente (el futuro infundíbulo) desde el **neuroectodermo del piso del tercer ventrículo** (diencéfalo) del sistema nervioso central en desarrollo (Fig. 21.4).

El **lóbulo anterior de la hipófisis** está compuesto por tres derivados de la bolsa de Rathke:

- **Porción distal**, que forma la mayor parte del lóbulo anterior de la hipófisis y surge de la pared anterior engrosada de la bolsa de Rathke.
- **Porción intermedia**, que es un resto adelgazado de la pared posterior de la bolsa que linda con la porción distal.
- **Porción tuberal**, que deriva de las paredes laterales engrosadas de la bolsa de Rathke y forma un collar o vaina alrededor del infundíbulo.

El infundíbulo embrionario da origen al **lóbulo posterior de la hipófisis** que consiste en las porciones siguientes:

- **Porción nerviosa**, que contiene axones neurosecretores y sus terminaciones.
- **Infundíbulo**, que es continuo con la **eminencia media** y contiene los axones neurosecretores que forman los **tractos hipotalamohipofisarios**.

Irrigación

Para comprender las funciones de la hipófisis es importante el conocimiento de su irrigación poco habitual. La hipófisis está irrigada por dos grupos de vasos (Fig. 21.5):

- Las **arterias hipofisarias superiores** irrigan la porción tuberal, la eminencia media y el tallo infundibular. Estos vasos son ramas de las arterias carótidas internas y de las comunicantes posteriores del polígono arterial de Willis.

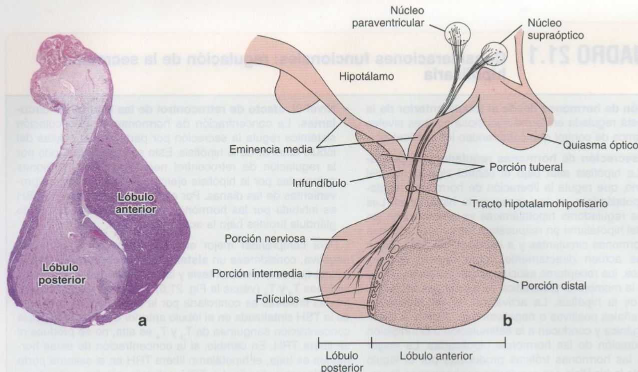


FIGURA 21.3 • **Hipófisis (glándula pituitaria). a.** Microfotografía de una hipófisis humana. Los lóbulos de la glándula pueden identificarse sobre la base de su aspecto, su ubicación y su interrelación. 7 ×. **b.** Dibujo de una hipófisis humana y de las regiones hipotalámicas relacionadas. El lóbulo anterior de la hipófisis está compuesto por la porción distal, la porción tuberal y la porción intermedia; el lóbulo posterior consiste en el infundíbulo y la porción nerviosa.

- Las **arterias hipofisarias inferiores** irrigan principalmente la porción nerviosa. Estos vasos son ramas exclusivamente de las arterias carótidas internas. Una observación funcional importante es que la mayor parte del lóbulo anterior de la hipófisis no tiene irrigación arterial directa.

El sistema porta hipotalamohipofisario provee el enlace crucial entre el hipotálamo y la hipófisis.

Las arterias que irrigan la porción tuberal, la eminencia media y el tallo infundibular dan origen a capilares fenestrados (el plexo capilar primario). Estos capilares drenan en venas llamadas **venas porta hipofisarias**, que transcurren a lo largo de la porción tuberal y dan origen a una segunda red capilar fenestrada (el plexo capilar secundario). Este sistema vascular transporta las secreciones neuroendocrinas de los nervios hipotalámicos desde sus sitios de liberación en la eminencia media y el tallo infundibular directamente hasta las células de la porción distal.

La mayor parte de la sangre de la hipófisis drena en el seno cavernoso de la base del diencéfalo que está comunicado con la circulación sistémica. Sin embargo, algunos datos indican que la sangre

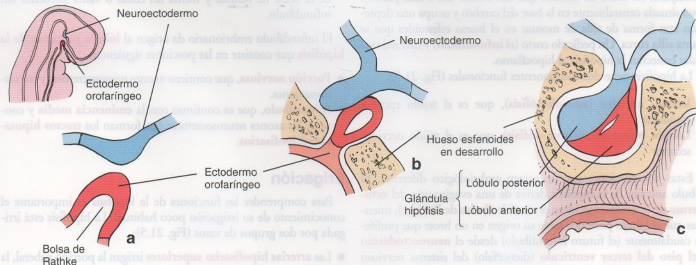


FIGURA 21.4 • **Desarrollo embrionario de la hipófisis.** En este diagrama están representadas las etapas secuenciales (**a** a **c**) en el desarrollo de la hipófisis.

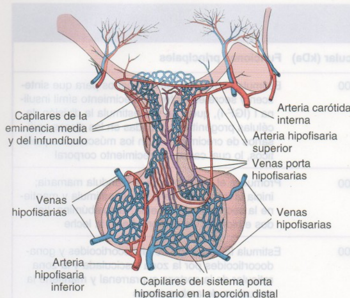


FIGURA 21.5 • **Diagrama de la irrigación sanguínea de la hipófisis.** Las venas porta hipofisarias comienzan en los lechos capilares de la eminencia media y el infundíbulo y terminan en los capilares de la porción distal.

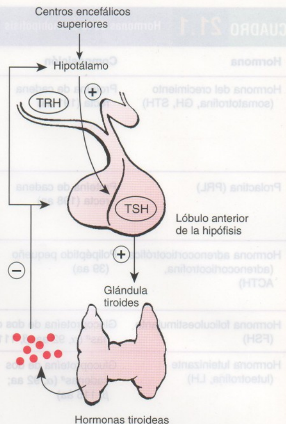


FIGURA 21.6 • **Interacción del hipotálamo, el lóbulo anterior de la hipófisis y la glándula tiroides.** La producción de las hormonas tiroideas está regulada mediante un sistema de retrocontrol negativo. Las hormonas tiroideas pueden retrocontrolar el sistema e inhibir la liberación de más de estas hormonas. Esta inhibición ocurre a la altura del lóbulo anterior de la hipófisis y del hipotálamo. El sistema se activa en respuesta a la concentración baja de hormonas tiroideas o en respuesta a las necesidades metabólicas. *TRH,* hormona liberadora de tirotrofina; *TSH,* hormona tiroestimulante (tirotrofina).

puede fluir a través de pequeñas venas porta desde la porción distal hacia la porción nerviosa y esa sangre desde la porción nerviosa puede continuar hacia el hipotálamo. Estas comunicaciones cortas proveen una vía por la cual las hormonas del lóbulo anterior de la hipófisis podrían ejercer un retrocontrol directo sobre el encéfalo sin tener que completar todo el circuito de la circulación sistémica.

Inervación

Los nervios que entran en el tallo infundibular y la porción nerviosa desde los núcleos hipotalámicos son componentes del lóbulo posterior de la hipófisis (véase más adelante la sección sobre la neurohipófisis). Los nervios que se introducen en el lóbulo anterior son fibras posganglionares del sistema nervioso autónomo y tienen función vasomotora.

Estructura y función de los lóbulos hipofisarios

Lóbulo anterior de la hipófisis (adenohipófisis)

El lóbulo anterior de la hipófisis regula otras glándulas endocrinas y algunos tejidos no endocrinos.

La mayor parte del **lóbulo anterior de la hipófisis** tiene la organización típica del tejido endocrino. Las células se distribuyen en cúmulos y cordones separados por capilares fenestrados de diámetro relativamente grande. Estas células responden a señales del hipotálamo y sintetizan y secretan varias hormonas hipofisarias. Cuatro hormonas del lóbulo anterior –la **hormona adrenocorticotrófica (ACTH)**, la **hormona tiroestimulante** o **tirotrófica (TSH, tirotrofina)**, la **hormona foliculoestimulante (FSH)** y la **hormona luteinizante (LH)**– se denominan **hormonas tróficas** porque regulan la actividad de células en otras glándulas endocrinas del organismo (Fig. 21.6). Las dos hormonas restantes del lóbulo anterior –la **hormona del crecimiento** o **somatotrofina (GH** o **STH)** y la **prolactina (PRL)**– no se consideran tróficas porque actúan directamente sobre órganos diana que no son de índole endocrina. Las características generales y los efectos de las hormonas adenohipofisarias se reseñan en el Cuadro 21.1.

Porción distal. Las células de la **porción distal** tienen forma, tamaño y propiedades tintoriales variables. Se disponen en cordones y nidos con capilares entremezclados. El fundamento de las primeras descripciones de las células de la porción distal radicaba sólo en las propiedades tintoriales de las vesículas de secreción intracelulares. Mediante el uso de mezclas de colorantes ácidos y básicos (Fig. 21.7), los histólogos identificaron tres tipos de células según su reacción tintorial, a saber: **basófilas (10%)**, **acidófilas (40%)** y **cromófobas (50%)**. Sin embargo, esta clasificación no aporta información acerca de la actividad secretora hormonal o del papel funcional de estas células.

En la porción distal, mediante reacciones inmunocitoquímicas, se identifican cinco tipos celulares funcionales.

Todas las hormonas adenohipofisarias conocidas son proteínas o glucoproteínas pequeñas. Este hecho importante ha conducido a la identificación definitiva de los tipos celulares específicos por medio de la inmunocitoquímica (Cuadro 21.2). Estos estudios han permi-

CUADRO 21.1 Hormonas de la adenohipófisis			
Hormona	**Composición**	**Peso molecular (kDa)**	**Funciones principales**
Hormona del crecimiento (somatotrofina, GH, STH)	Proteína de cadena recta (191 aa)	21.700	Estimula el hígado y otros órganos para que sinteticen y secreten factor de crecimiento símil insulina I (IGF-I), que a su vez estimula la división de células progenitoras situadas en los discos epifisarios de crecimiento y en los músculos esqueléticos, lo cual causa el crecimiento corporal
Prolactina (PRL)	Proteína de cadena recta (198 aa)	22.500	Promueve el desarrollo de la glándula mamaria; inicia la formación de la leche; estimula y mantiene la secreción de caseína, lactoalbúmina, lípidos e hidratos de carbono hacia la leche
Hormona adrenocorticotrófica (adrenocorticotrofina, ACTH)	Polipéptido pequeño (39 aa)	4.000	Estimula la secreción de glucocorticoides y gonadocorticoides por la zona fasciculada y la zona reticular de la corteza suprarrenal y mantiene la estructura de ambas zonas
Hormona foliculoestimulante (FSH)	Glucoproteína de dos cadenas[a] (α, 92 aa; β, 111 aa)	28.000	Estimula el desarrollo folicular en el ovario y la espermatogénesis en el testículo
Hormona luteinizante (luteotrofina, LH)	Glucoproteína de dos cadenas[a] (α, 92 aa; β, 116 aa)	28.300	Regula la maduración final del folículo ovárico, la ovulación y la formación del cuerpo lúteo; estimula la secreción de esteroides por los folículos y el cuerpo lúteo; en los varones es indispensable para el mantenimiento de las células intersticiales (de Leydig) del testículo y para que éstas secreten andrógenos
Hormona tiroestimulante (tirotrofina, TSH)	Glucoproteína de dos cadenas[a] (α, 92 aa; β, 112 aa)	28.000	Estimula el crecimiento de las células epiteliales tiroideas; estimula la producción y la liberación de tiroglobulina y hormonas tiroideas

[a]Las cadenas α de la FSH, la LH y la TSH son idénticas y están codificadas por un solo gen; las cadenas β son específicas para cada hormona. *kDa*, kilodaltons; *aa*, aminoácidos.

tido clasificar las células del lóbulo anterior de la hipófisis en cinco tipos:

- **Somatotrofas (células GH)**, que son muy comunes en la porción distal y constituyen alrededor del 50% de las células del lóbulo anterior de la hipófisis. Estas células ovoides, de tamaño mediano, tienen un núcleo redondeado central y producen **hormona del crecimiento** o **somatotrofina** (**GH** o **STH**). La presencia de vesículas eosinófilas en su citoplasma las clasifica dentro del tipo celular acidófilo. Tres hormonas hipotalámicas regulan la liberación de GH desde las células somatotrofas. Dos de ellas son hormonas liberadoras hipotalámicas de efectos opuestos: la **hormona liberadora de hormona del crecimiento** (**GHRH**), que estimula la liberación de GH por las somatotrofas, y la **somatostatina**, que inhibe la liberación de GH por estas células. Hace poco, en el estómago se aisló una tercera hormona, un péptido de 28 aminoácidos llamado **ghrelina**. Es un poderoso estimulante de la secreción de GH y parece que coordina la ingesta de alimentos con la secreción de la somatotrofina. Los tumores con producción hormonal activa que se originan en las células somatotrofas se asocian con hipersecreción de GH y causan gigantismo en los niños y acromegalia en los adultos.
- **Lactotrofas (mamotrofas, células PRL)**, que constituyen el 15 al 20% de las células parenquimatosas del lóbulo anterior de la hipófisis. Son células poliédricas grandes que tienen un núcleo ovoide y producen **prolactina (PRL)**. En su fase de almacenamiento las células lactotrofas poseen vesículas eosinófilas abundantes (la característica histológica de una célula acidófila). Cuando el contenido de estas vesículas se ha liberado, el citoplasma de la célula lactotrofa no se tiñe (la característica histológica de una célula cromófoba). La secreción de PRL está bajo el control inhibidor de la **dopamina**, una catecolamina producida por el hipotálamo. No obstante, se sabe que la hormona liberadora de tirotrofina (TRH) y el **péptido inhibidor vasoactivo (VIP)** estimulan la síntesis y la secreción de PRL. Durante el embarazo y la lactancia estas células sufren hipertrofia e hiperplasia y determinan un aumento del tamaño de la hipófisis. Estos procesos son la causa del tamaño mayor de la hipófisis en la mujer multípara.
- **Corticotrofas (células ACTH)**, que también constituyen el 15 al 20% de las células parenquimatosas del lóbulo anterior de la hipófisis. Estas células poliédricas de tamaño mediano que tienen un núcleo redondeado excéntrico producen una molécula precursora de la **adrenocorticotrofina (ACTH)** que se conoce como **proopiomelanocortina (POMC)**. Estas células se tiñen como las basófilas y también son intensamente PAS positivas, a causa de las porciones de hidrato de carbono asociadas con la POMC. La POMC es escindida adicionalmente por enzimas proteolíticas que hay dentro de las células corticotrofas en varios fragmentos, a saber: ACTH, β-lipotrofina (β-LPH), hormona

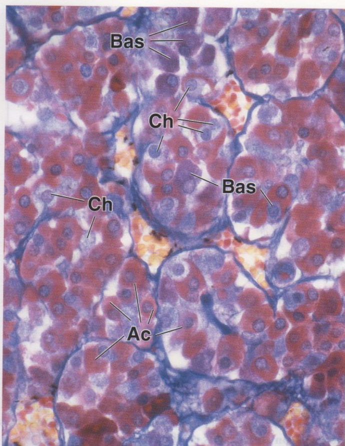


FIGURA 21.7 • Microfotografía de la porción distal de la adenohipófisis. Esta muestra de la porción distal está teñida con escarlata cristal brillante, azul de anilina y amarillo de Martius para distinguir los diversos tipos celulares y la estroma de tejido conjuntivo. Los cordones de células están rodeados por una estroma de tejido conjuntivo delicada que aparece teñida de *azul*. Los capilares se ven en asociación estrecha con el parénquima y contienen eritrocitos teñidos de *amarillo*. En la región que aparece aquí las células acidófilas (*Ac*) constituyen el tipo celular más abundante. Su citoplasma está teñido de color *rojo cereza*. Las células basófilas (*Bas*) están teñidas de *azul*. Las células cromófobas (*Ch*), cuya cantidad es poca en esta región particular, prácticamente no se han teñido. 640 ×.

melanocitoestimulante (MSH), β-endorfina y encefalina. La liberación de la ACTH es regulada por la **hormona liberadora de corticotrofina (CRH)** producida por el hipotálamo.

- **Gonadotrofas (células FSH y LH)**, que constituyen alrededor del 10% de las células parenquimatosas del lóbulo anterior de la hipófisis. Estas células ovoides pequeñas que tienen un núcleo esferoidal y excéntrico producen tanto **hormona foliculoestimulante (FSH)** como **luteotrofina (LH)**. Están diseminadas por toda la porción distal y se tiñen intensamente con los colorantes básicos (de ahí que se clasifiquen como células basófilas) y con la reacción de PAS. Muchas células gonadotrofas son capaces de producir tanto FSH como LH. Sin embargo, estudios inmunocitoquímicos indican que algunas gonadotrofas sólo producirían una hormona o la otra. La liberación de FSH y LH es regulada por la **hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH)** producida por el hipotálamo. Tanto la FSH como la LH desempeñan un papel importante en la función de los sistemas genitales masculino y femenino, lo cual se comenta en los Capítulos 22 y 23.
- **Tirotrofas (células TSH)**, que constituyen más o menos el 5% de las células parenquimatosas del lóbulo anterior de la hipófisis. Estas células poliédricas grandes que poseen un núcleo redondeado excéntrico producen **hormona tirotrófica** o **tirotrofina (TSH)**, la cual actúa sobre las células foliculares de la glándula tiroides para estimular la producción de tiroglobulina y de hormonas tiroideas. Las células tirotrofas muestran basofilia citoplasmática (por ello se clasifican dentro del grupo de las células basófilas) y se tiñen intensamente con la reacción de PAS. La liberación de la TSH está bajo el control hipotalámico de la **hormona liberadora de tirotrofina (TRH)**, que además estimula la secreción de PRL.

Las características distintivas de los cinco tipos celulares del lóbulo anterior de la hipófisis se ven con facilidad con el microscopio electrónico de transmisión (MET). Estas características se reseñan en el Cuadro 21.3.

Además de los cinco tipos de células productoras de hormonas, el lóbulo anterior de la hipófisis contiene células foliculoestrelladas.

Las **células foliculoestrelladas** que hay en el lóbulo anterior de la hipófisis se caracterizan por su aspecto semejante al de estrellas con prolongaciones citoplasmáticas que rodean las células productoras de hormonas. Tienen la capacidad de formar cúmulos celulares o folículos pequeños y no sintetizan hormonas. Las células foliculoestrelladas se interconectan mediante uniones de hendidura (nexos) que contienen la proteína conexina-43. Con fundamento en los estudios inmunocitoquímicos y electrofisiológicos se ha esgrimido que la red de células foliculoestrelladas interconectadas por uniones de hendidura transmite señales de la porción tuberal a la porción distal. Estas señales regularían la liberación de hormonas en todo el lóbulo anterior de la hipófisis. En consecuencia, parece que las **células foliculoestrelladas** funcionarían además del sistema venoso porta hipofisario. Hallazgos *in vitro* recientes de uniones de hendidura que interconectan no sólo células foliculoestrelladas sino también células productoras de hormonas sustenta este mecanismo propuesto de transmisión de señales en el lóbulo anterior de la hipófisis.

Porción intermedia. La **porción intermedia** rodea una serie de pequeñas cavidades quísticas que son restos de la luz de la bolsa de Rathke. Las células parenquimatosas de la porción intermedia rodean folículos llenos de coloide. Las células que forman estos folículos parece que derivan de células foliculoestrelladas o de diversas células secretoras. La microscopia electrónica de transmisión permite comprobar que estas células poseen complejos de unión apicales y vesículas más grandes que las halladas en las células de la porción distal. La índole del coloide folicular todavía debe determinarse; sin embargo, con frecuencia contiene detritos celulares. La porción intermedia posee **células basófilas** y **células cromófobas** (Fig. 21.8). A menudo las células basófilas y los quistes se extienden dentro de la porción nerviosa.

La función de las células de la porción intermedia en los seres humanos todavía no está dilucidada. No obstante, de estudios en otras especies se sabe que las células basófilas poseen vesículas dispersas en su citoplasma que contienen **α-endorfina o β-endorfina** (un compuesto relacionado con la morfina). En las ranas las células basófilas producen **MSH**, que estimula la producción de pigmento en los melanocitos y la dispersión del pigmento en los melanóforos. En los seres humanos la MSH no es una hormona funcional bien

CUADRO 21.2 Características tintoriales de las células de la adenohipófisis

Tipo celular	Porcentaje del total	Tinción general	Tinción específica	Producto
Somatotrofa (célula GH)	50	Acidófila	Naranja G (PAS –)	Hormona del crecimiento (GH)
Lactotrofa (célula PRL)	15-20	Acidófila	Naranja G (PAS –) Eritrosina de Herlant Carmosina de Brooke	Prolactina (PRL)
Corticotrofa (célula ACTH)	15-20	Basófila	Hematoxilina plúmbica (PAS +)	Proopiomelanocortina (POMC), que en los seres humanos se fragmenta en adrenocorticotrofina (ACTH) y β-lipotrofina (β-LPH)
Gonadotrofa (células FSH y LH)	10	Basófila	Aldehído-fucsina Aldehído-tionina(PAS +)	Hormona foliculoestimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH)
Tirotrofa (célula TSH)	~5	Basófila	Aldehído-fucsina Aldehído-tionina (PAS +)	Tirotrofina (TSH)

definida sino un subproducto del procesamiento postraduccional de la β-LPH. Dado que en la porción intermedia humana hay una cantidad reducida de MSH, se considera que las células basófilas de esta región de la hipófisis son **corticotrofas**.

Porción tuberal. La **porción tuberal** es una extensión del lóbulo anterior a lo largo del tallo pituitario. Es una región muy vascularizada que contiene las venas del sistema porta hipotalamohipofisario. Las células parenquimatosas están distribuidas en cúmulos y cordones pequeños asociados con vasos sanguíneos. En esta región hay nidos dispersos de células pavimentosas y folículos pequeños formados por células cúbicas. Estas células con frecuencia exhiben inmunorreactividad para ACTH, FSH y LH.

Lóbulo posterior de la hipófisis (neurohipófisis)

El lóbulo posterior de la hipófisis es una extensión del sistema nervioso central (SNC) que almacena y libera productos de secreción sintetizados en el hipotálamo.

El **lóbulo posterior de la hipófisis**, también conocido como neurohipófisis, consiste en la **porción nerviosa** y el **infundíbulo** que la conecta con el hipotálamo. La porción nerviosa, o sea el lóbulo nervioso de la hipófisis, contiene los axones amielínicos y los teledendrones de cerca de 100.000 **neuronas neurosecretoras** cuyos somas están en los **núcleos supraóptico** y **paraventricular** del hipotálamo. Los axones forman el **tracto hipotalamohipofisario** y son singulares en dos aspectos. En primer lugar, no terminan sobre otras neuronas o células diana sino que lo

CUADRO 21.3 Características microscópicas electrónicas de las células de la adenohipófisis

Tipo celular	Tamaño/forma	Núcleo/ubicación	Características/tamaño de las vesículas de secreción	Otras características citoplasmáticas
Somatotrofa	Mediano/ovoide	Redondeado/central, con nucléolo prominente	Densas: 350 nm, apiñadas	Ninguna
Lactotrofa	Grande/poliédrica	Ovoide/central	Inactiva: 200 nm, escasas Activa: densas, pleomorfas, 600 nm, escasas	Los lisosomas aumentan luego de la lactación
Corticotrofa	Mediano/poliédrica	Redondeado/excéntrico	100-300 nm	Inclusiones lipídicas, lisosomas grandes, haces de filamentos intermedios perinucleares
Gonadotrofa	Pequeño/ovoide	Redondeado/excéntrico	Densas: 200-250 nm	Aparato de Golgi prominente, cisternas del RER distendidas
Tirotrofa	Grande/poliédrica	Redondeado/excéntrico	Densas: < 150 nm	Aparato de Golgi prominente con vesículas abundantes

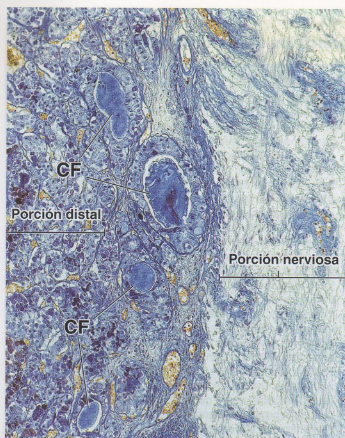


FIGURA 21.8 • **Microfotografía de la porción intermedia de la hipófisis de un ser humano adulto.** En esta microfotografía de una muestra teñida con azul de toluidina se ve la porción intermedia ubicada entre la porción distal (*a la izquierda*) y la porción nerviosa (*a la derecha*). En los seres humanos esta porción de la hipófisis es un tanto rudimentaria. No obstante, una característica distintiva de la porción intermedia es la presencia de folículos de diferentes tamaños repletos de coloide (*CF*) y pequeños grupos celulares que consisten en células cromófobas y basófilas. 120 ×.

hacen muy cerca de la red capilar fenestrada de la porción nerviosa. En segundo lugar, las neuronas tienen vesículas de secreción en todas sus partes, es decir en el soma, los axones y los teledendrones. A causa de su intensa actividad secretora, las neuronas tienen corpúsculos de Nissl bien desarrollados y en este aspecto se parecen a las células ganglionares y a las células del asta ventral (anterior) de la médula espinal.

El lóbulo posterior de la hipófisis *no es una glándula endocrina*. En cambio, es un *sitio de almacenamiento para las neurosecreciones* de las neuronas de los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo. Los axones amielínicos transportan los productos de la neurosecreción hacia la porción nerviosa. Otras neuronas de los núcleos hipotalámicos (que se comentan más adelante) también liberan sus productos de secreción en la red capilar fenestrada del infundíbulo, el primer lecho capilar del sistema porta hipotalamohipofisario.

La microscopia electrónica permite distinguir morfológicamente tres tipos distintos de vesículas de neurosecreción en las terminaciones nerviosas de la porción nerviosa.

En la porción nerviosa hay vesículas limitadas por membrana que son de tres tamaños:

- En las terminaciones axónicas se acumulan vesículas de neurosecreción con diámetros que van de 10 a 30 nm. También forman acumulaciones que dilatan segmentos axónicos cercanos al teledendrón (Fig. 21.9). Estas dilataciones, llamadas **cuerpos de Herring**, se ven con el microscopio óptico (Lámina 81, p. 774). Con el microscopio electrónico, además de vesículas de neurosecreción abundantes, los cuerpos de Herring contienen mitocondrias, algunos microtúbulos y cisternas del REL (Fig. 21.10).
- Las terminaciones nerviosas también contienen vesículas de 30 nm con acetilcolina. Estas vesículas desempeñarían un papel específico en la liberación de las vesículas de neurosecreción.
- En la misma terminación nerviosa que contiene las otras vesículas limitadas por membrana hay vesículas más grandes, de 50 a 80 nm de diámetro, que se parecen a las vesículas de centro denso de la médula suprarrenal y de las terminaciones nerviosas adrenérgicas.

Las vesículas de neurosecreción limitadas por membrana que se aglomeran para formar los cuerpos de Herring contienen **oxitocina** o bien **hormona antidiurética (ADH, vasopresina)** (Cuadro 21.4). Cada hormona es un péptido pequeño de nueve aminoácidos. Las dos hormonas sólo difieren en dos de estos aminoácidos. Cada vesícula también contiene **ATP** y una **neurofisina**, una proteína que se une a la hormona por medio de enlaces no covalentes. La oxitocina y la ADH se sintetizan como parte de una molécula grande que incluye la hormona y su neurofisina específica. La molécula grande se fragmenta proteolíticamente en la hormona y la neurofisina mientras se traslada desde el pericarion hasta la terminación axónica. La tinción inmunocitoquímica demuestra que la oxitocina y la ADH son secretadas por células diferentes en los núcleos hipotalámicos.

La ADH facilita la reabsorción de agua en los túbulos distales y en los conductos colectores del riñón porque modifica la permeabilidad de las células al agua.

El nombre original de la ADH, vasopresina, proviene de la observación de que grandes dosis no fisiológicas aumentan la tensión arterial porque promueven la contracción del músculo liso en las arterias pequeñas y en las arteriolas. Sin embargo, las concentraciones fisiológicas de ADH sólo ejercen un efecto mínimo sobre la tensión arterial. La **ADH** es la hormona principal que interviene en la regulación de la **homeostasis hídrica** y la **osmolaridad de los líquidos corporales**. El efecto fisiológico primario de la ADH sobre el riñón consiste en la inserción de canales acuosos (acuaporinas) en las células de los túbulos contorneados distales y los conductos colectores, lo cual aumenta la permeabilidad al agua. La inserción de acuaporina 2 (AQP-2) en la región apical y de acuaporina 3 (AQP-3) en la región basolateral de estas células causa una reabsorción rápida de agua a través del epitelio tubular. **La ADH actúa por medio de sus receptores V2 específicos ubicados en la región basolateral de las células de los túbulos contorneados distales y de los conductos colectores; la mutación de este receptor produce diabetes insípida nefrógena** (Recuadro 21.3).

La osmolalidad del plasma y el volumen sanguíneo son verificados por receptores especializados del sistema cardiovascular y del riñón (p. ej., cuerpos carotídeos y aparato yuxtaglomerular). Un aumento de la osmolalidad o una disminución del volumen de la sangre estimulan la liberación de ADH. Además, los somas de las neuronas secretoras hipotalámicas también actuarían como osmorreceptores que inician la liberación de

• RECUADRO 21.2 Correlación clínica: principios de endocrinopatías

Las anomalías de los mecanismos de transmisión de señales que coordinan y controlan la función de órganos y procesos biológicos múltiples son el fundamento de muchas enfermedades endocrinas (endocrinopatías). La bioquímica clásica, la fisiología y los avances en biología celular y molecular y en genética combinados con las observaciones clínicas pueden explicar los mecanismos de la acción hormonal y de las patologías endocrinas. Las endocrinopatías pueden clasificarse en cuatro categorías principales:

- **Producción excesiva de hormona.** La causa más común de producción excesiva de hormona es un aumento de la cantidad total de las células que producen una hormona específica. Un ejemplo de este mecanismo es el hipertiroidismo (enfermedad de Graves; véase el Recuadro 21.4). Brevemente, la presencia de anticuerpos anormales que simulan la acción de la TSH estimula un aumento drástico de la cantidad de células tiroideas. En algunos casos el aumento de la secreción hormonal se relaciona con una anomalía genética que afecta la regulación de la síntesis y la liberación de la hormona. Además, la mutación de genes supresores de tumores y de protooncogenes conduciría a la proliferación de las células mutantes que producen la hormona específica. Esto es común en las células del lóbulo anterior de la hipófisis.
- **Producción insuficiente de hormona.** La producción insuficiente de hormonas puede ser el resultado de la destrucción de un órgano endocrino por un proceso patológico (p. ej., tuberculosis de las glándulas suprarrenales) o por autoinmunidad (p. ej., enfermedad de Hashimoto, en la cual se generan anticuerpos anormales que atacan las células productoras de hormonas tiroideas y las destruyen). Además, las anomalías genéticas que conducen al desarrollo defectuoso de las glándulas endocrinas (p. ej., hipogonadismo hipogonadotrófico), a la alteración de la síntesis hormonal (p. ej., deleción del gen GH) o a la regulación anormal de la secreción hormonal (p. ej., hipoparatiroidismo asociado con la mutación del receptor detector de calcio que se expresa en las células paratiroideas) pueden causar la disminución de la concentración sérica de las hormonas o la falta de hormonas activas. La lesión iatrógena de las glándulas endocrinas, como ocurre cuando durante una tiroidectomía (resección de la glándula tiroides) por error se extirpan las glándulas paratiroides, también puede ser una causa.
- **Alteración de las respuestas de los tejidos a las hormonas.** Esta categoría de endocrinopatía con frecuencia se debe a una gran variedad de mutaciones genéticas de los receptores de hormonas (p. ej., TSH, LH y PTH). En los pacientes diabéticos, la resistencia a la insulina en los músculos y en el hígado es causada sobre todo por señales originadas en el tejido adiposo (véase el Cap. 9).
- **Tumores de glándulas endocrinas.** La mayor parte de los tumores de las glándulas endocrinas son hormonalmente activos y producen un exceso de hormonas. No obstante, algunos tumores de glándulas endocrinas no sintetizan hormonas sino que comprimen los órganos vecinos o causan la destrucción de otros órganos debido a metástasis. Un ejemplo de este tipo de tumor es el cáncer de tiroides que puede generar metástasis en todo el organismo sin presentar signos de producción excesiva de hormona tiroidea (hipertiroidismo).

Las hormonas se utilizan para tratar endocrinopatías. Un uso común es en la forma de **terapias de reemplazo hormonal** cuando una glándula endocrina específica no se desarrolla o deja de producir la hormona necesaria. Las hormonas y sus análogos sintéticos pueden utilizarse para suprimir el efecto de otras hormonas. En general, las hormonas tiroideas y esteroides pueden administrarse por vía oral, mientras que las hormonas proteicas (p. ej., insulina, STH) necesitan inyectarse. Las innovaciones tecnológicas recientes, como las minibombas computarizadas y las inyecciones intramusculares de depósito, han tornado el tratamiento más manejable para los pacientes.

ADH. El dolor, los traumatismos, la tensión emocional y los compuestos químicos como la nicotina también estimulan la liberación de ADH.

La oxitocina promueve la contracción del músculo liso uterino y de las células mioepiteliales mamarias.

La **oxitocina** es un promotor de la contracción muscular lisa más poderoso que la ADH. Su efecto primario consiste en promover la contracción de:

- El **músculo liso uterino** durante el orgasmo, la menstruación y el parto. Conforme se acerca el parto, la capacidad de respuesta de las células musculares lisas uterinas a la oxitocina aumenta unas 200 veces. Esto se acompaña de un aumento de la formación de uniones de hendidura (nexos) entre las células musculares lisas y un aumento de la densidad de los receptores de oxitocina.
- Las **células mioepiteliales** de los alvéolos secretores y de los conductos excretores de la glándula mamaria.

La secreción de oxitocina es desencadenada por estímulos nerviosos que alcanzan el hipotálamo. Estos estímulos inician un reflejo neurohumoral que se parece a un reflejo sensitivomotor simple. **En el útero el reflejo neurohumoral se inicia por la distensión de la vagina y el cuello uterino. En la mama el reflejo se inicia por el acto de amamantar (succión). La contracción de las células mioepiteliales que rodean la base de las células secretoras alveolares y de las células de los conductos excretores mayores hacen que se exprima la leche y atraviese los conductos que se abren en el pezón, es decir que causa la eyección láctea (véase la p. 867).**

Los análogos sintéticos de la oxitocina con frecuencia se utilizan en bombas de infusión intravenosa para iniciar y fortalecer las contracciones uterinas durante el trabajo de parto activo. También se usan preparados de oxitocina de administración por vía nasal para promover la eyección láctea en las mujeres que amamantan.

El pituicito es la única célula específica del lóbulo posterior de la hipófisis.

Además de la gran cantidad de axones y teledendrones de las neu-

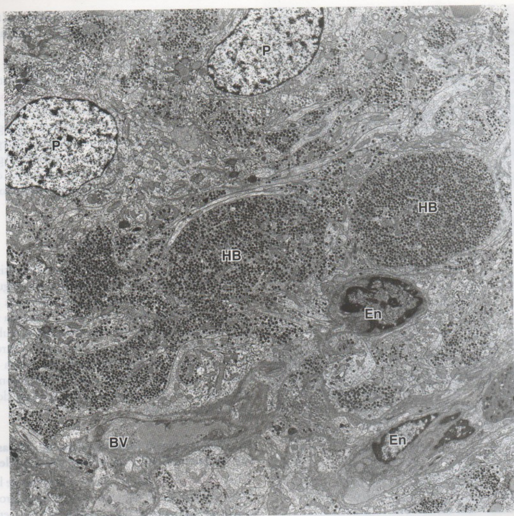


FIGURA 21.9 • **Microfotografía electrónica de cuerpos de Herring en el lóbulo posterior de la hipófisis de la rata.** Las porciones dilatadas de los axones a la altura de sus terminaciones se denominan cuerpos de Herring (*HB*) y contienen numerosas vesículas de neurosecreción repletas de oxitocina o bien de ADH. Están rodeados por las células neuróglicas especializadas que reciben el nombre de pituicitos (*P*). Obsérvese que los cuerpos de Herring se encuentran muy cercanos a los vasos sanguíneos (*BV*), en su mayor parte capilares fenestrados, provistos de un revestimiento de células endoteliales (*En*). 6.000 × (gentileza del Dr. Holger Jastrow).

ronas neurosecretoras hipotalámicas, el lóbulo posterior de la hipófisis contiene fibroblastos, mastocitos y células neuróglicas especializadas que reciben el nombre de **pituicitos**, en asociación con los capilares fenestrados. Estas células son de forma irregular y tienen muchas ramificaciones, por lo que se parecen a los astrocitos. Sus núcleos son redondeados u ovoides y en el citoplasma hay vesículas con pigmento. Al igual que la astroglia, los pituicitos poseen filamentos intermedios específicos formados por la proteína ácida fibrilar glial (GFAP). Con frecuencia los pituicitos tienen prolongaciones que terminan en el espacio perivascular. A causa de sus muchas prolongaciones y su relación con los vasos, el pituicito cumple una función de sostén similar a la de los astrocitos en el resto del SNC (véase la p. 367).

■ HIPOTÁLAMO

El hipotálamo regula la función hipofisaria.

El **hipotálamo** está ubicado en el medio de la base del cerebro y rodea la porción ventral del tercer ventrículo. Coordina la mayor parte de las funciones endocrinas del organismo y sirve como uno de los principales centros de control del sistema nervioso autónomo. Algunas de las funciones que regula son: tensión arterial, temperatura corporal, equilibrio hidroelectrolítico, peso corporal y apetito. El hipotálamo sintetiza una gran cantidad de productos de neurosecreción. Además de la **oxitocina** y la **ADH**, las neuronas hipotalámicas secretan polipéptidos que promueven e inhiben la secreción y la liberación de hormonas adenohipofisarias (Cuadro 21.5). Estos polipéptidos hipotalámicos también se acumulan en terminaciones nerviosas que están cerca de la eminencia media y el tallo infundibular y se liberan en el lecho capilar del sistema porta hipotalamohipofisario para su transporte hacia la porción distal de la hipófisis.

Un sistema de retrocontrol regula la función endocrina en dos niveles: producción hormonal en la hipófisis y producción de hormonas liberadoras hipotalámicas en el hipotálamo.

La concentración circulante de un producto de secreción específico de un órgano diana (una hormona o su metabolito) puede actuar directamente sobre las células de la adenohipófisis o del hipotálamo para regular la secreción de las hormonas liberadoras hipotalámicas (véase la Fig. 21.6). Los dos niveles de retrocontrol permiten una sensibilidad exquisita en la regulación de la función

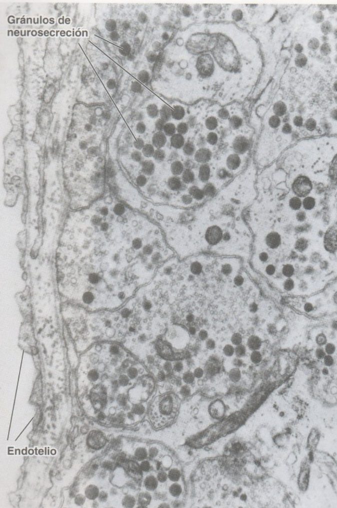


FIGURA 21.10 • Microfotografía electrónica del lóbulo posterior de la hipófisis de la rata. En la porción terminal de las prolongaciones axónicas que componen el tracto de fibras nerviosas hipotalamohipofisario hay gránulos de neurosecreción y vesículas pequeñas. Muy cerca de las terminaciones nerviosas hay capilares de endotelio fenestrado. 20.000 × (gentileza de los Dres. Sanford L. Palay y P. Orkland).

secretora. La hormona misma normalmente regula la actividad secretora de las células en el hipotálamo y la hipófisis que regulan su secreción.

Además, la información de la mayor parte de los estímulos fisiológicos y psicológicos que llegan al encéfalo también alcanza el hipotálamo. El circuito de **retrocontrol hipotalamohipofisario** provee un mecanismo regulador a través del cual la información general proveniente del SNC contribuye a la regulación del lóbulo anterior de la hipófisis y, en consecuencia, a la regulación de todo el sistema endocrino. La secreción de péptidos reguladores hipotalámicos es el mecanismo primario por el que los cambios del estado emocional se traducen en cambios del estado homeostático fisiológico.

GLÁNDULA PINEAL

La **glándula pineal** (cuerpo pineal o epífisis cerebral) es una glándula endocrina o neuroendocrina que regula el ritmo circadiano. Se origina en el neuroectodermo de la porción posterior del techo del diencéfalo y permanece adherida a él por medio de un pedículo corto. En los seres humanos está ubicada en la pared posterior del tercer ventrículo cerca del centro del cerebro. La glándula pineal es una estructura con forma cónica aplanada, como un estróbilo (piña) de pino, de ahí el nombre (Fig. 21.11). Mide de 5 a 8 mm de largo y de 3 a 5 mm de diámetro y pesa entre 100 y 200 mg.

La glándula pineal tiene dos tipos de células parenquimatosas: los pinealocitos y las células intersticiales (neuróglicas).

Los **pinealocitos** son las células principales de la glándula pineal. Están distribuidas en cúmulos o cordones dentro de lobulillos formados por tabiques de tejido conjuntivo que penetran la glándula desde la piamadre que cubre su superficie. Estas células poseen un núcleo grande con escotaduras profundas y un nucléolo prominente o más y un citoplasma que contiene inclusiones lipídicas. Al examinarlos con el microscopio electrónico de transmisión (MET), los pinealocitos exhiben orgánulos citoplasmáticos típicos junto con una gran cantidad de vesículas limitadas por membrana y de centro denso en sus prolongaciones citoplasmáticas alargadas y com-

CUADRO 21.4 Hormonas de la neurohipófisis

Hormona	Composición	Origen	Funciones principales
Oxitocina	Polipéptido de 9 aminoácidos	Somas de neuronas ubicadas en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo[a]	Estimula la actividad de las células contráctiles que rodean los conductos y los alvéolos de las glándulas mamarias para que se expulse la leche; estimula la contracción de las células musculares lisas en el útero gestante
Hormona antidiurética (ADH; vasopresina)	Polipéptido de 9 aminoácidos; dos formas: arginina-ADH (muy común en seres humanos) y lisina-ADH	Somas de neuronas ubicadas en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo[a]	Disminuye el volumen de la orina al aumentar la reabsorción de agua por los conductos colectores del riñón; disminuye el ritmo de la transpiración en respuesta a la deshidratación; aumenta la tensión arterial al estimular la contracción de las células musculares lisas en la pared de las arteriolas

[a]Estudios inmunocitoquímicos indican que la oxitocina y la ADH son producidas por grupos separados de neuronas dentro de los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo. Estudios bioquímicos han demostrado que el núcleo supraóptico contiene igual cantidad de ambas hormonas, mientras que el núcleo paraventricular tiene más oxitocina que ADH pero menos que la cantidad hallada en el núcleo supraóptico.

• RECUADRO 21.3 Correlación clínica: patologías asociadas con la secreción de ADH

La falta o la disminución de la síntesis de ADH conduce a un trastorno conocido como **diabetes insípida**, en el cual se caracteriza por poliuria (producción de grandes volúmenes de orina diluida [hasta 20 L por día]) con orina hipotónica e insípida. Las personas con este trastorno tienen mucha sed, lo que les permite contrarrestar la pérdida de agua mediante la ingesta de una gran cantidad de líquido. Esta enfermedad comúnmente es causada por traumatismos craneales, tumores u otras lesiones que pueden afectar el hipotálamo o el lóbulo posterior de la hipófisis. Esta forma de la enfermedad se designa **diabetes insípida hipotalámica**, a diferencia de la **diabetes insípida nefrógena**, en la cual la secreción de la ADH es normal o está elevada pero hay una falta de respuesta renal a las concentraciones de ADH circulante. La diabetes insípida nefrógena suele ser un trastorno congénito relacionado con la mutación del gen de los canales acuosos de acuaporina 2 (AQP-2) o diferentes mutaciones del receptor ADH V2 en los túbulos renales. La diabetes insípida hipotalámica suele tratarse mediante la administración de análogos sintéticos de la ADH (desmopresina), mientras que el tratamiento del tipo nefrógeno de esta enfermedad tiene por objetivo la reducción del volumen urinario.

Concentraciones anormalmente elevadas de ADH se detectan en el **síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)**, que se caracteriza por hiponatremia (baja concentración de sodio en el suero), disminución de la osmolalidad sérica asociada con la excreción excesiva de sodio en la orina y aumento de la osmolalidad de la orina. En el SIADH la concentración elevada de ADH aumenta la absorción de agua, lo cual conduce a la producción de orina concentrada, a la incapacidad de excretar agua y a la hiponatremia que es consecuencia del exceso de agua y no de la deficiencia de sodio. El aumento de la secreción de ADH puede estar relacionado con trastornos del SNC (tumores, lesiones, infecciones o accidentes cerebrovasculares), enfermedades pulmonares (neumonía, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, absceso pulmonar o tuberculosis), tumores que secretan ADH (carcinoma pulmonar de células pequeñas, tumores del páncreas, timoma o linfomas) y ciertos fármacos (antiinflamatorios, nicotina, diuréticos y muchos otros). El tratamiento del SIADH depende de la etiología subyacente y comprende la restricción líquida así como la terapia farmacológica. En la actualidad se dispone de un antagonista de los receptores ADH V2 (Conivaptan) que mejora la hiponatremia y aumenta la diuresis de agua libre sin pérdida de otros iones en la orina de los pacientes con SIADH.

CUADRO 21.5 Hormonas reguladoras hipotalámicas

Hormona	Composición	Origen	Funciones principales
Hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH)	Dos formas en los seres humanos: polipéptidos de 40 y 44 aminoácidos	Somas de neuronas ubicadas en el núcleo arcuato del hipotálamo	Estimula la secreción y la expresión génica de GH por las somatotrofas
Somatostatina	Dos formas en los seres humanos: polipéptidos de 14 y 28 aminoácidos	Somas de neuronas ubicadas en los núcleos periventricular, paraventricular y arcuato del hipotálamo	Inhibe la secreción de GH por las somatotrofas; inhibe la secreción de insulina por las células B de los islotes pancreáticos
Dopamina	Catecolamina (derivado de aminoácido)	Somas de neuronas ubicadas en el núcleo arcuato del hipotálamo	Inhibe la secreción de PRL por las lactotrofas
Hormona liberadora de corticotrofina (CRH)	Polipéptido de 41 aminoácidos	Somas de neuronas ubicadas en los núcleos arcuato, periventricular y paraventricular medial del hipotálamo	Estimula la secreción de ACTH por las corticotrofas; estimula la expresión génica de POMC en las corticotrofas
Hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH)	Polipéptido de 10 aminoácidos	Somas de neuronas ubicadas en los núcleos arcuato, ventromedial, dorsal y paraventricular del hipotálamo	Estimula la secreción de LH y FSH por las gonadotrofas
Hormona liberadora de tirotrofina (TRH)	Polipéptido de 3 aminoácidos	Somas de neuronas ubicadas en los núcleos ventromedial, dorsal y paraventricular del hipotálamo	Estimula la secreción y la expresión génica de TSH por las tirotrofas; estimula la síntesis y la secreción de PRL



FIGURA 21.11 • Microfotografía de la glándula pineal infantil. Este corte teñido con H-E es producto de una sección mediana de la glándula que tiene forma de piña. El extremo glandular anterior cónico aparece en la parte superior de la microfotografía. Las *flechas* señalan la parte de la glándula que se conecta con la comisura posterior. La glándula pineal se forma por una evaginación de la porción posterior del techo del tercer ventrículo (diencéfalo). Las regiones oscuras señaladas por *asteriscos* son consecuencia de una hemorragia dentro de la glándula. 25 ×.

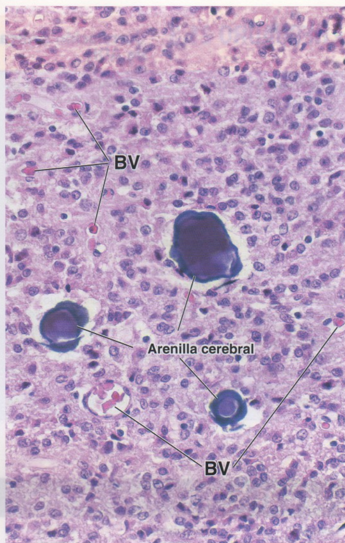


FIGURA 21.12 • Microfotografía de la glándula pineal humana. Esta microfotografía muestra con más aumento las concreciones características llamadas acérvulos cerebrales o arenilla cerebral. Los pinealocitos (células principales de la glándula pineal) constituyen la mayor parte de las células que aparecen en este campo y se disponen en cúmulos o en cordones. Los vasos sanguíneos (*BV*) que contienen eritrocitos se ven sin dificultad; también hay muchos otros vasos sanguíneos pero no pueden reconocerse con este aumento porque no contienen hematíes. 250 ×.

plejas. Las prolongaciones también contienen una abundancia de haces paralelos de microtúbulos. Los extremos bulbosos expandidos de las prolongaciones están asociados con capilares sanguíneos. Esta característica es muy indicativa de una actividad neuroendocrina.

Las **células intersticiales (neuróglicas)** constituyen alrededor del 5% del total de la población celular de la glándula. Poseen características tintoriales y ultraestructurales muy semejantes a las de los astrocitos y evocan los pituicitos del lóbulo posterior de la hipófisis.

Además de los dos tipos celulares, la glándula pineal humana se caracteriza por sus concreciones calcáreas conocidas como **acérvulos cerebrales** o **arenilla cerebral** (Fig. 21.12). Parece que estas concreciones son el producto de la precipitación de fosfatos y carbonatos de calcio sobre las proteínas transportadoras que se liberan hacia el citoplasma cuando las secreciones pineales sufren exocitosis. **Estas concreciones se ven ya en la infancia y aumentan en cantidad conforme pasan los años. Dado que son opacas a los rayos X y están en el plano sagital del encéfalo, sirven de marcadores convenientes en los estudios radiográficos y de tomografía computarizada (TC).**

La glándula pineal humana relaciona la intensidad y la duración de la luz con la actividad endocrina.

La glándula pineal es un órgano fotosensible y un cronómetro y regulador importante del ciclo día/noche (ritmo circadiano). Obtiene información acerca de los ciclos de luz y oscuridad desde la retina a través del **tracto retinohipotalámico**, que se comunica en el núcleo supraquiasmático con tractos nerviosos simpáticos que llegan hasta la glándula pineal. Durante el día, los impulsos luminosos inhiben la producción de la hormona principal de la glándula pineal, la **melatonina**. Por consiguiente, la actividad pineal, según se cuantifica por las modificaciones de la concentración plas-

CUADRO 21.6	Hormonas de la glándula pineal		
Hormona	**Composición**	**Origen**	**Funciones principales**
Melatonina	Indolamina (*N*-acetil-5-metoxitriptamina)	Pinealocitos	Regula los ritmos corporales diarios y el ciclo día/noche (ritmo circadiano); inhibe la secreción de GnRH y regula la actividad esteroidogénica de las gónadas, en particular en lo relacionado con el ciclo menstrual; en los animales influye sobre la actividad sexual estacional

mática de melatonina, aumenta durante la oscuridad y disminuye con la luminosidad. En los seres humanos estos cambios circadianos de la secreción de melatonina cumplen una función importante en la regulación de los ritmos corporales diarios.

La melatonina se libera en la oscuridad y regula la función reproductora en los mamíferos al inhibir la actividad esteroidogénica de las gónadas (Cuadro 21.6). **La producción de los esteroides gonadales es regulada por la acción inhibidora de la melatonina sobre las células nerviosas neurosecretoras situadas en el hipotálamo (núcleo arcuato) que producen GnRH. La inhibición de la GnRH causa una disminución de la liberación de FSH y LH desde el lóbulo anterior de la hipófisis. Además de melatonina, los extractos de glándulas pineales de muchos animales contienen una gran cantidad de neurotransmisores (como serotonina, dopamina e histamina) y hormonas reguladoras hipotalámicas (como somatostatina y TRH). Desde el punto de vista clínico, los tumores que destruyen la glándula pineal se asocian con pubertad precoz.**

Los estudios en animales demuestran que la información relacionada con la duración de la luz diurna llega a la glándula pineal desde los fotorreceptores de la retina. Así, la glándula pineal ejerce influencia sobre la actividad sexual estacional. **Estudios recientes en seres humanos indican que esta glándula desempeña un papel en la adaptación a los cambios súbitos de la duración diurna, como los que sufren quienes viajan en avión y atraviesan varios husos horarios (jet lag). Además, la glándula pineal tendría una función en la alteración de las respuestas emocionales ante la corta duración del día durante el invierno en las zonas climáticas templadas y subárticas (trastorno afectivo estacional SAD).**

GLÁNDULA TIROIDES

La glándula tiroides está situada en la región anterior del cuello contigua a la laringe y la tráquea.

La **glándula tiroides** es una glándula endocrina bilobulada que está en la región anterior del cuello y se compone de dos **lóbulos laterales** grandes unidos por un **istmo**, que es una delgada banda de tejido tiroideo. Los dos lóbulos, cada uno de alrededor de 5 cm de longitud, 2,5 cm de ancho y 20 a 30 g de peso, están situados a ambos lados de la laringe y la porción proximal de la tráquea. El istmo cruza la línea media por delante del extremo proximal de la tráquea. Con frecuencia desde el istmo se extiende hacia arriba un **lóbulo piramidal**. La glándula está rodeada por una fina cápsula de tejido conjuntivo que envía tabiques hacia el interior del parénquima para delimitar parcialmente lobulillos irregulares. Las unidades funcionales de la glándula son los **folículos tiroideos**.

La glándula tiroides se desarrolla a partir del revestimiento endodérmico del piso de la faringe primitiva.

La **glándula tiroides** comienza a desarrollarse durante la cuarta semana de la gestación a partir de un primordio originado como un engrosamiento endodérmico del piso de la faringe primitiva. El primordio crece caudalmente y forma una invaginación canalicular conocida como **conducto tirogloso**. El conducto tirogloso desciende a través del tejido del cuello hasta su destino final frente a la tráquea, donde se divide en dos lóbulos. Durante esta migración caudal, el conducto tirogloso se atrofia y deja un resto embrionario (el lóbulo piramidal de la tiroides) en más o menos el 40% de las personas. Alrededor de la novena semana de la gestación las células endodérmicas se diferencian en láminas de **células foliculares** que se organizan en folículos. Hacia la decimocuarta semana, los folículos bien desarrollados con su revestimiento de epitelio folicular contienen material coloide en su luz. Durante la séptima semana, los cúmulos de células epiteliales que tapizan la invaginación de la cuarta bolsa faríngea (región a veces denominada quinta bolsa faríngea) y se conocen como **cuerpos ultimobranquiales** inician su migración hacia la glándula tiroides en desarrollo y se incorporan en los lóbulos laterales. Luego de fusionarse con la tiroides, las células del cuerpo ultimobranquial se dispersan entre los folículos y dan origen a las **células parafoliculares**, que quedan incorporadas en el epitelio folicular.

El folículo tiroideo es la unidad estructural y funcional de la glándula tiroides.

Un **folículo tiroideo** es un compartimiento de aspecto quístico, más o menos esferoidal, que tiene una pared formada por un epitelio simple cúbico o cilíndrico bajo, el **epitelio folicular**. Centenares de miles de folículos cuyo diámetro varía de 0,2 a 1 mm forman casi toda la masa de la glándula tiroides humana. Los folículos contienen un material gelatinoso denominado **coloide** (Fig. 21.13). La superficie apical de las células foliculares está en contacto con el coloide y la superficie basal está apoyada sobre una lámina basal típica.

El epitelio folicular contiene dos tipos celulares: células foliculares y células parafoliculares.

El parénquima de la glándula tiroides está compuesto por un tejido epitelial que posee dos tipos de células:

- **Células foliculares (células principales).** Tienen a su cargo la producción de las hormonas tiroideas T_3 y T_4. Estas células varían de forma y tamaño según el estado funcional de la glándula. En los preparados de rutina teñidos con hematoxilina y eosina (H-E), las células foliculares exhiben un citoplasma basal basófilo pálido y un núcleo esferoidal con un nucléolo prominente o más. El aparato de Golgi es de ubicación supranuclear. Con las

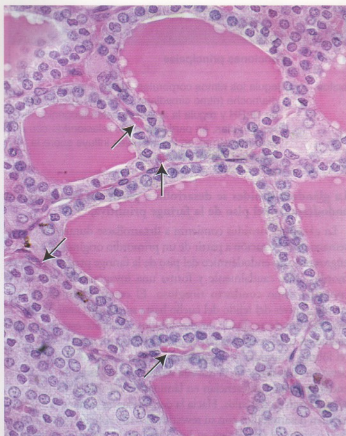


FIGURA 21.13 • **Microfotografía de la glándula tiroides.** En esta microfotografía de un corte teñido con H-E de una glándula tiroides humana se ven los folículos llenos de coloide. Cada folículo consiste en una capa simple de células epiteliales que rodean una masa central de coloide. Las *flechas* señalan algunos de los capilares sanguíneos que hay entre los folículos. 500 ×.

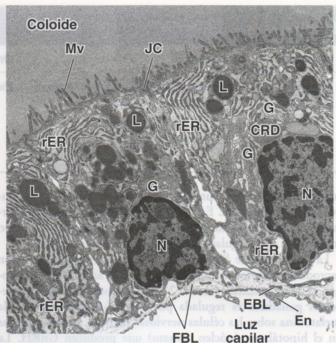


FIGURA 21.14 • **Microfotografía electrónica de células foliculares en la glándula tiroides de la rata.** Esta microfotografía electrónica muestra un epitelio simple compuesto por células foliculares cilíndricas bajas. Las superficies apicales provistas de microvellosidades (*Mv*) visibles están en contacto con el coloide, mientras que las superficies basales de las células foliculares se encuentran apoyadas sobre una lámina basal (*FBL*). Un espacio extracelular estrecho de tejido conjuntivo separa las células foliculares de la luz del capilar. Obsérvese que las células endoteliales (*En*) fenestradas que forman el capilar están apoyadas sobre una lámina basal (*EBL*). La acumulación de lisosomas (*L*) y vesículas de reabsorción del coloide (*CRD*), el gran aparato de Golgi (*G*), el retículo endoplasmático rugoso (*rER*) y la presencia de espacios intercelulares dilatados indican una actividad intensa de las células foliculares. *N*, núcleo; *JC*, complejo de unión. 14.000 × (gentileza del Dr. Holger Jastrow).

técnicas de coloración adecuadas pueden identificarse inclusiones lipídicas y vesículas PAS positivas. En el nivel ultraestructural las células foliculares muestran los orgánulos que habitualmente se asocian con las células tanto secretoras como absortivas (Fig. 21.14) y complejos de unión típicos en su extremo apical, así como microvellosidades cortas en la superficie celular apical. En la región basal de las células hay una abundancia de cisternas del retículo endoplasmático rugoso (RER). En el citoplasma apical aparecen vesículas pequeñas que desde el punto de vista morfológico se parecen a las vesículas asociadas con el aparato de Golgi. Aquí también hay muchos lisosomas y vesículas endocíticas denominadas **vesículas de reabsorción del coloide**.

- **Células parafoliculares (células C).** Están situadas en la periferia del epitelio folicular y por dentro de la lámina basal del folículo. Estas células no están expuestas a la luz folicular y secretan **calcitonina**, una hormona que regula el metabolismo del calcio. En los preparados de rutina teñidos con H-E, las células C son pálidas y se distribuyen en la forma de células solitarias o en cúmulos celulares pequeños. Las células parafoliculares humanas son difíciles de identificar en la microscopia óptica. Con el microscopio electrónico se ve que tienen muchas vesículas de secreción pequeñas (cuyo diámetro oscila entre 60 y 550 nm) y un aparato de Golgi prominente (Fig. 21.15).

Una red extensa de capilares fenestrados que deriva de las arterias tiroideas superior e inferior rodea los folículos. En el tejido conjuntivo interfolicular hay capilares linfáticos iniciados en fondos de saco ciegos que proveerían una segunda vía para el transporte de las hormonas desde la glándula.

La función de la glándula tiroides es indispensable para el crecimiento y el desarrollo normales.

La glándula tiroides produce tres hormonas, cada una de las cuales es indispensable para el metabolismo normal y la homeostasis (Cuadro 21.7):

- **Tiroxina (tetrayodotironina, T_4)** y **triyodotironina (T_3)**, que son sintetizadas y secretadas por las **células foliculares.** Ambas hormonas regulan el metabolismo basal y la producción de calor de las células y los tejidos e influyen sobre el crecimiento y el desarrollo corporales. La secreción de estas hormonas es regulada por la TSH liberada por el lóbulo anterior de la hipófisis.
- **Calcitonina (tirocalcitonina)**, que es sintetizada por las **células parafoliculares (células C)** y es un antagonista fisiológico de la hormona paratiroidea (PTH). La calcitonina desempeña un papel importante en la regulación de las concentraciones séricas

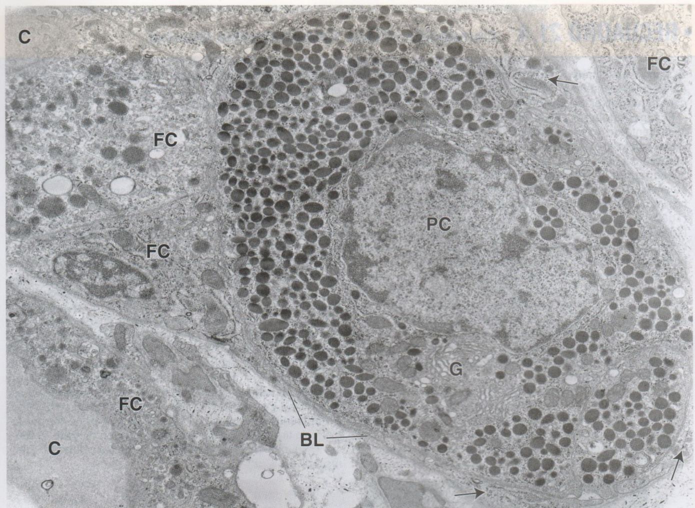


FIGURA 21.15 • **Microfotografía electrónica de una célula parafolicular.** Las prolongaciones citoplasmáticas de las células foliculares (*flechas*) rodean parcialmente la célula parafolicular (*PC*), que contiene muchos gránulos electrodensos y un aparato de Golgi (*G*) prominente. Con las células foliculares (*FC*) está asociada una lámina basal (*BL*). Una porción de la masa central de material coloide (*C*) en dos folículos contiguos aparece en los ángulos superior e inferior izquierdos de la microfotografía. 12.000 ×. (gentileza del Dr. Emmanuel-Adrien Nunez).

de calcio (calcemia) en los animales inferiores pero su función en los seres humanos todavía no se ha dilucidado. La calcitonina disminuye la calcemia al suprimir la acción reabsortiva de los osteoclastos y promueve el depósito del calcio en los huesos al acrecentar el ritmo de calcificación del osteoide. La secreción de la calcitonina es regulada en forma directa por la concentración del calcio en la sangre. Una calcemia elevada estimula la secreción, mientras que una calcemia baja la inhibe. El hipotálamo y la hipófisis no influyen en la secreción de calcitonina. **Varios tumores endocrinos (p. ej., carcinoma medular de tiroides) secretan calcitonina; por consiguiente, esta hormona se usa como marcador tumoral para comprobar el progreso de la recuperación luego de la extirpación quirúrgica del tumor. Aunque la calcitonina se utiliza para tratar pacientes con varios trastornos asociados con resorción ósea excesiva (p. ej., osteoporosis y enfermedad de Paget), su deficiencia parcial o incluso su carencia absoluta después de la tiroidectomía total no parece que se asocie con ninguna enfermedad clínica.**

El componente principal del coloide es la tiroglobulina, una forma inactiva de almacenamiento de las hormonas tiroideas.

El componente principal del coloide es una glucoproteína yodada de gran tamaño (660 kDa), denominada **tiroglobulina**, que contiene unos 120 residuos de tirosina. En el coloide también hay varias enzimas y otras glucoproteínas. Se tiñe tanto con los colorantes básicos como con los colorantes ácidos y es intensamente PAS positivo. La tiroglobulina no es una hormona sino la forma inactiva de almacenamiento de las hormonas tiroideas. Las hormonas tiroideas activas se extraen de la tiroglobulina y se liberan en los capilares sanguíneos fenestrados que rodean los folículos sólo después de que se han procesado adicionalmente dentro de las células foliculares. La tiroides es singular entre las glándulas endocrinas porque almacena en forma extracelular grandes cantidades de su producto de secreción.

La síntesis de las hormonas tiroideas comprende varios pasos.

La **síntesis** de las dos hormonas tiroideas principales, **tiroxina** **(T_4)** y **triyodotironina (T_3)**, ocurre en el folículo tiroideo en una serie de pasos bien definidos (Fig. 21.16):

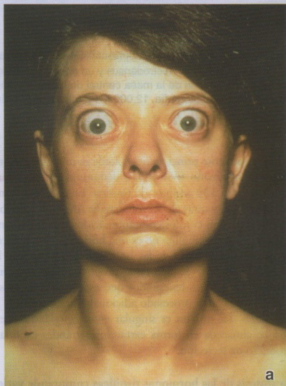
1. **Síntesis de tiroglobulina**. El precursor de la tiroglobulina se sintetiza en el RER de las células epiteliales foliculares. Sufre

• RECUADRO 21.4 Correlación clínica: función tiroidea anormal

El signo más común de enfermedad tiroidea es el **bocio**, un aumento del tamaño de la glándula tiroides que puede indicar tanto hipotiroidismo como hipertiroidismo.

El **hipotiroidismo** puede ser causado por una cantidad insuficiente de yodo en la dieta **(bocio por deficiencia de yodo, bocio endémico)** o por una de varias enfermedades hereditarias debidas a autoinmunidad, como la **tiroiditis autoinmunitaria (tiroiditis de Hashimoto)**. La tiroiditis autoinmunitaria se caracteriza por la presencia de autoinmunoglobulinas anormales dirigidas contra la tiroglobulina (TgAb), la peroxidasa tiroidea (TPOAb) y el receptor de TSH (TSHAb). Las consecuencias son la apoptosis de las células tiroideas y la destrucción folicular. La concentración baja de hormonas tiroideas circulantes estimula la liberación de cantidades excesivas de TSH, que causan hipertrofia de la tiroides por la síntesis de más tiroglobulina. El **hipotiroidismo del adulto**, que antes se llamaba mixedema (debido al aspecto tumefacto de la piel), se caracteriza por lentitud física y psíquica. El edema que aparece en las etapas avanzadas de hipotiroidismo se debe a la acumulación de una gran cantidad de hialuronano en la matriz extracelular del tejido conjuntivo de la dermis.

En el **hipertiroidismo (bocio tóxico** o **enfermedad de Graves)** se libera una cantidad excesiva de hormonas tiroideas en la circulación. Los pacientes con enfermedad de Graves tienen concentraciones detectables de autoanticuerpos. Estas inmunoglobulinas (IgG) anormales se unen a los receptores de TSH en las células foliculares y estimulan la actividad de la adenilato ciclasa. Como consecuencia de ello, el aumento de la concentración de cAMP en las células foliculares conduce a una estimulación continua de las células y a un aumento de la secreción de las hormonas tiroideas. A causa del retrocontrol negativo, la concentración de TSH en la circulación suele ser normal. Sin embargo, con esta estimulación la glándula tiroides sufre hipertrofia y las hormonas tiroideas se secretan en una proporción anormalmente alta, lo que causa un aumento del metabolismo. La mayor parte de las características clínicas se relacionan con un ritmo metabólico acelerado y con el aumento de la actividad de los nervios simpáticos. El cuadro clínico comprende disminución del peso, sudoración profusa, taquicardia y nerviosismo. Los signos visibles incluyen protrusión de los globos oculares (exoftalmos) y retracción de los párpados como consecuencia del aumento de la actividad simpática y el aumento del depósito de matriz extracelular en el tejido adiposo orbitario retroocular (Fig. F21.4.1a). La glándula tiroides exhibe un aumento del tamaño. En la microscopia óptica se comprueba que los folículos tiroideos tienen un revestimiento epitelial de células foliculares cilíndricas. A causa de la gran utilización del coloide, la luz del folículo tiene la tendencia a aparecer vacía en las regiones de contacto con la superficie apical de las células foliculares (Fig. F21.4.1b). El tratamiento de la enfermedad de Graves consiste en cirugía para extirpar la glándula tiroides o radioterapia por ingestión de yodo radiactivo (^{131}I), que destruye la mayor parte de las células foliculares activas.



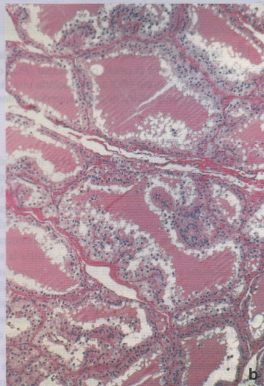


FIGURA F21.4.1 • **Hipertiroidismo. a.** Mujer joven con signos de hipertiroidismo. Obsérvese la tumoración en el cuello y la protrusión ocular típica denominada exoftalmos. **b.** Microfotografía de una muestra de glándula tiroides de un paciente con enfermedad de Graves. A causa del aumento de la utilización del coloide, en la región luminal periférica, cerca de la superficie apical de las células foliculares, hay una falta de tinción. Nótese que la mayor parte de las células tienen forma cilíndrica (Rubin E, Gorstein F, Rubin R, Schwarting R, Strayer D. Rubin's Pathology, Clinicopathologic Foundations of Medicine, 4th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. Reproducido con autorización).

CUADRO 21.7 Hormonas de la glándula tiroides

Hormona	Composición	Origen	Funciones principales
Tiroxina (tetrayodotironina, T_4) y triyodotironina (T_3)[a]	Derivados yodados de la tirosina	Células foliculares (células principales)	Regulan el metabolismo basal de los tejidos (aumentan el ritmo de utilización de los hidratos de carbono, de la síntesis y la degradación de las proteínas y de la síntesis y la degradación de los lípidos); regulan la producción de calor; influyen sobre el crecimiento de los tejidos y de todo el cuerpo y sobre el desarrollo del sistema nervioso en el feto y en el niño[b]; aumentan la absorción de hidratos de carbono en el intestino
Calcitonina (tirocalcitonina)	Polipéptido de 32 aminoácidos	Células parafoliculares (células C)	Disminuye la calcemia al inhibir la resorción ósea y estimular el depósito de calcio en los huesos

[a]La glándula tiroides secreta mucha más T_4 que T_3; sin embargo, alrededor del 40% de la T_4 se convierte periféricamente en T_3, que actúa con una rapidez mayor y es una hormona más poderosa.
[b]La deficiencia de T_3 y T_4 durante el desarrollo determina la aparición de neuronas más pequeñas y más escasas, mielinización defectuosa y retraso mental.

glucosilación postraduccional en el RER y en el aparato de Golgi antes de incorporarse en vesículas y secretarse por exocitosis hacia la luz del folículo.

2. **Reabsorción, difusión y oxidación de yodo.** Las células epiteliales foliculares transportan activamente **yoduro** desde la sangre hacia su citoplasma por medio de **simportadores de sodio/yoduro (NIS)** dependientes de ATPasa. El NIS es la proteína transmembrana de 87 kDa que media la captación activa de yoduro en la membrana basolateral de las células epiteliales foliculares. Estas células pueden establecer una concen-

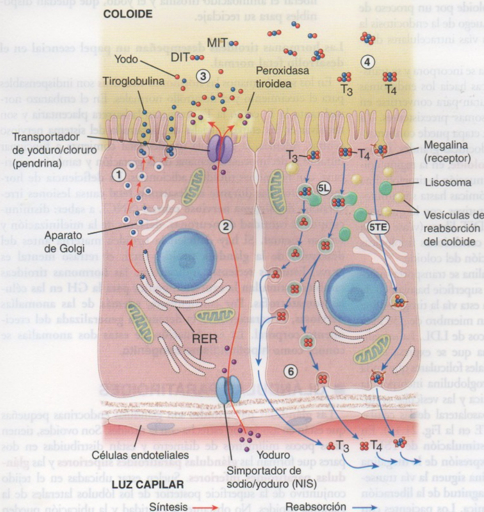


FIGURA 21.16 • **Diagrama de los pasos en la síntesis de las hormonas tiroideas.** En este diagrama se ilustran dos células foliculares: una se halla en el proceso de sintetizar tiroglobulina (*a la izquierda, con la vía señalada en rojo*) y la otra en el de reabsorberla (*a la derecha, con la vía señalada en azul*). Los *números* indican las etapas secuenciales que ocurren en todo el proceso y que se describen con más detalle en el texto: *1*, síntesis y secreción de tiroglobulina; *2*, captación y concentración del yoduro proveniente de la sangre por los simportadores de sodio/yoduro (NIS), liberación del yoduro en el coloide mediante los transportadores de yoduro/cloruro (pendrina) y oxidación del yoduro a yodo por la peroxidasa tiroidea; *3*, yodación de la tiroglobulina en el coloide; *4*, formación de las hormonas T_3 y T_4 en el coloide por reacciones de acoplamiento oxidativo; *5L*, reabsorción del coloide por la vía lisosómica (mecanismo principal); *5TE*, reabsorción del coloide por la vía transepitelial mediada por receptores de megalina y *6*, liberación de T_4 y T_3 desde la célula hacia la circulación.

tración intracelular de yoduro que es 30 a 40 veces superior a la del suero. Los iones yoduro luego se difunden con rapidez hacia la membrana celular apical. Desde aquí los iones yoduro son enviados a la luz del folículo por el **transportador de yoduro/cloruro** denominado **pendrina**, una proteína de 86 kDa que está en la membrana celular apical. Entonces el yoduro se oxida de inmediato a **yodo**, que es la forma activa. Este proceso ocurre en el coloide y es catalizado por la **peroxidasa tiroidea (TPO)**, que está unida a la membrana.

3. **Yodación de la tiroglobulina**. Luego se añade un átomo o dos de yodo a los residuos de tirosina específicos de la tiroglobulina. Este proceso ocurre en el coloide a la altura de las microvellosidades de las células foliculares y también es catalizado por la **peroxidasa tiroidea (TPO)**. La adición de un átomo de yodo a un solo residuo de tirosina forma **monoyodotirosina (MIT)**. La adición de un segundo átomo de yodo al residuo de la MIT forma un **residuo de diyodotirosina (DIT)**.
4. **Formación de T_3 y T_4** por reacciones de acoplamiento oxidativo. Las hormonas tiroideas se forman por reacciones de acoplamiento oxidativo de dos residuos de tirosina yodados muy cercanos. Por ejemplo, cuando residuos de DIT y MIT vecinos sufren una reacción de acoplamiento se forma T_3; cuando dos residuos de DIT reaccionan entre sí se forma T_4. Después de la yodación, la T_4 y la T_3, así como los residuos de DIT y MIT que todavía están ligados a una molécula de tiroglobulina, se almacenan en la forma de coloide en la luz del folículo.
5. **Reabsorción del coloide**. En respuesta a la TSH, las células foliculares captan tiroglobulina del coloide por un proceso de endocitosis mediado por receptores. Luego de la endocitosis la tiroglobulina sigue por lo menos dos vías intracelulares diferentes.
   - En la **vía lisosómica** la tiroglobulina se incorpora y se transporta dentro de vesículas endocíticas hacia los endosomas tempranos, los cuales al final maduran para convertirse en lisosomas o se fusionan con lisosomas preexistentes. La reabsorción de tiroglobulina en esta etapa puede confirmarse por la presencia de vesículas endocíticas grandes, llamadas **vesículas de reabsorción del coloide**, en la región apical de las células foliculares. A continuación la tiroglobulina es degradada por las proteasas lisosómicas hasta sus aminoácidos e hidratos de carbono constitutivos, con lo que quedan moléculas de T_4, T_3, MIT y DIT libres (véase la vía rotulada 5L en la Fig. 21.16). En condiciones fisiológicas ésta es una vía principal de reabsorción del coloide.
   - En la **vía transepitelial** la tiroglobulina se transporta intacta desde la superficie apical hasta la superficie basolateral de las células foliculares. Para entrar en esta vía la tiroglobulina se une a su receptor, la **megalina**, un miembro de 330 kDa de la familia de receptores endocíticos de LDL. La megalina es una proteína transmembrana que se expresa en la superficie apical de las células epiteliales foliculares que linda directamente con el coloide. La tiroglobulina incorporada por la megalina evita la vía lisosómica y las vesículas endocíticas se envían a la membrana basolateral de las células foliculares (véase la vía rotulada 5TE en la Fig. 21.16). **En condiciones patológicas de hiperestimulación de TSH u hormona símil TSH aumenta la expresión de la megalina y grandes cantidades de tiroglobulina siguen la vía transepitelial. Esta vía puede reducir la magnitud de la liberación de T_4 y T_3 mediante la vía lisosómica. Los pacientes con enfermedad de Graves y otras patologías tiroideas tienen cantidades detectables de tiroglobulina circulante que contiene una porción del receptor de megalina.**

   Si la concentración de TSH permanece alta, la cantidad de coloide en el folículo se reduce porque se sintetiza, se secreta, se yoda y se reabsorbe demasiado rápido como para que pueda acumularse.
6. **Liberación de T_3 y T_4** en la sangre y procesos de reciclaje. La T_4 y la T_3 en su mayor parte se liberan de la tiroglobulina por la vía lisosómica en una proporción T_4/T_3 de 20:1. Atraviesan la membrana basal y se introducen en los capilares sanguíneos y linfáticos. La mayoría de las hormonas liberadas se unen de inmediato a una proteína plasmática específica (54 kDa) conocida como **proteína fijadora de tiroxina** (70%) o a una fracción prealbúmina inespecífica de las proteínas séricas (25%), con lo que sólo queda una pequeña cantidad (~5%) de hormonas circulantes libres que son metabólicamente activas. Cantidades muy pequeñas de T_4 y T_3 se liberan unidas a tiroglobulina. Sólo las células foliculares son capaces de producir T_4, mientras que la mayor parte de la T_3, que es cinco veces más activa que la T_4, se produce por conversión de la T_4 en órganos como el hígado, los riñones y el corazón. Las hormonas circulantes libres también actúan en el sistema de retrocontrol que regula la actividad secretora de la tiroides. Una vez desacopladas de la tiroglobulina, las moléculas de MIT y DIT se desyodan adicionalmente en el citoplasma de las células foliculares para liberar el aminoácido tirosina y el yodo, que quedan disponibles para su reciclaje.

Las hormonas tiroideas desempeñan un papel esencial en el desarrollo fetal normal.

En los seres humanos las **hormonas tiroideas** son indispensables para el crecimiento y el desarrollo normales. En el embarazo normal tanto la T_3 como la T_4 atraviesan la barrera placentaria y son decisivas en las etapas iniciales del desarrollo del sistema nervioso central. Además, la glándula tiroides fetal comienza a funcionar durante la decimocuarta semana de la gestación y también contribuye con hormonas tiroideas adicionales. **La deficiencia de hormonas tiroideas durante el desarrollo fetal causa lesiones irreversibles del sistema nervioso central (SNC), a saber: disminución de la cantidad de neuronas, defectos de la mielinización y retraso mental. Si hay deficiencia tiroidea materna antes del desarrollo de la glándula tiroides fetal, el retraso mental es grave. Estudios recientes indican que las hormonas tiroideas también estimulan la expresión génica para la GH en las células somatotrofas. Por consiguiente, además de las anomalías nerviosas, es característica la detención generalizada del crecimiento corporal. La combinación de estas dos anomalías se conoce como hipotiroidismo congénito.**

GLÁNDULAS PARATIROIDES

Las **glándulas paratiroides** son glándulas endocrinas pequeñas que están en asociación estrecha con la tiroides. Son ovoides, tienen unos pocos milímetros de diámetro y están distribuidas en dos pares que forman las **glándulas paratiroides superiores** y las **glándulas paratiroides inferiores**. Suelen estar ubicadas en el tejido conjuntivo de la superficie posterior de los lóbulos laterales de la glándula tiroides. No obstante, la cantidad y la ubicación pueden

variar. En el 2 al 10% de las personas hay glándulas adicionales asociadas con el timo.

Desde el punto de vista estructural, cada glándula paratiroides está rodeada por una cápsula de tejido conjuntivo delgada que la separa de la tiroides. La cápsula envía tabiques hacia el interior del parénquima glandular que lo dividen en lobulillos mal definidos y separan los cordones celulares muy apiñados. El tejido conjuntivo es más obvio en el adulto y contiene adipocitos que aumentan en cantidad con el paso de los años y por último forman del 60 al 70% de la masa glandular.

Las glándulas reciben su irrigación de las arterias tiroideas inferiores o de anastomosis entre las arterias tiroideas superiores e inferiores. Como es típico en las glándulas endocrinas, redes extensas de capilares sanguíneos fenestrados y capilares linfáticos rodean las células parenquimatosas de las paratiroides.

Las glándulas paratiroides se desarrollan a partir de las células endodérmicas derivadas de la tercera y la cuarta bolsas faríngeas.

Desde el punto de vista embriológico, las **glándulas paratiroides inferiores** (y el timo) derivan de la tercera bolsa faríngea, mientras que las **paratiroides superiores** derivan de la cuarta bolsa faríngea. Las paratiroides inferiores normalmente se separan del timo y se ubican por debajo de las paratiroides superiores. La falta de separación de estas estructuras causa la asociación atípica de las paratiroides con el timo en el adulto. Las células principales se diferencian durante el desarrollo embrionario y tienen una función activa en la regulación del metabolismo del calcio en la vida fetal. Las células oxífilas se diferencian más tarde, durante la pubertad.

Las células principales y las células oxífilas son las células epiteliales de la glándula paratiroides.

- Las **células principales**, las más abundantes de las células parenquimatosas de la paratiroides (Fig. 21.17), tienen a su cargo la síntesis, el almacenamiento y la secreción de gran cantidad de **PTH**. Son células poliédricas pequeñas, de 7 a 10 μm de diámetro, que poseen un núcleo de ubicación central. El citoplasma eosinófilo pálido contiene vesículas con lipofuscina, acumulaciones de glucógeno extensas e inclusiones lipídicas. Se cree que las vesículas densas pequeñas limitadas por membrana que se ven con el MET o después de usar métodos de tinción especiales en la microscopia óptica son la forma de almacenamiento de la PTH. Las células principales pueden sufrir mitosis si son estimuladas en forma crónica por cambios de la concentración sanguínea del calcio.
- Las **células oxífilas** constituyen una porción menor de las células parenquimatosas y no se conoce que tengan ninguna función secretora. Aparecen solas o en cúmulos y son más redondeadas y mucho más grandes que las células principales. Su citoplasma es claramente acidófilo (véase la Fig. 21.17). Las mitocondrias, a menudo de formas y tamaños grotescos, que llenan casi por completo el citoplasma son la causa de la acidofilia intensa de estas células. No se ven vesículas de secreción y el RER está muy poco desarrollado, si acaso lo hay. El citoplasma contiene alguno que otro lisosoma e inclusiones de lípidos y de glucógeno distribuidos entre las mitocondrias.

La PTH regula la concentración de calcio y de fosfato en la sangre.

Las paratiroides actúan en la regulación de las concentraciones de calcio y de fosfato. La **hormona paratiroidea** o **parathormona**

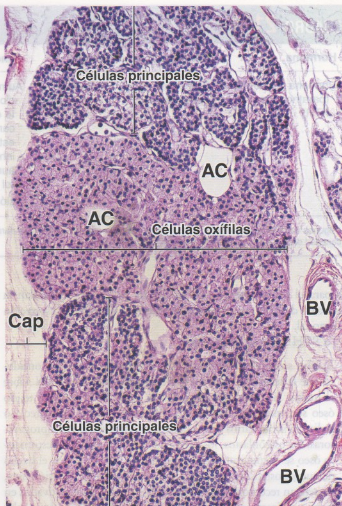


FIGURA 21.17 • **Microfotografía de la glándula paratiroides humana.** En esta muestra teñida con H-E se ve la glándula con parte de su cápsula (*Cap*) de tejido conjuntivo. Los vasos sanguíneos (*BV*) están en el tabique de tejido conjuntivo entre los lobulillos de la glándula. Las células principales están organizadas en dos masas (*arriba y abajo*) y se hallan separadas por un cúmulo grande de células oxífilas (*centro*). Las células oxífilas son el tipo celular más grande con un citoplasma eosinófilo prominente. Pueden aparecer en grupos pequeños o en masas grandes, como aquí. Las células principales son más abundantes. Además, son más pequeñas, tienen menos citoplasma y, en consecuencia, sus núcleos están más cercanos. Los adipocitos (*AC*) aparecen en cantidades variables, aunque limitadas. 175 ×.

(PTH) es indispensable para la vida. **Por consiguiente, durante la tiroidectomía se debe tener cuidado de dejar un poco de tejido paratiroideo funcionante. Si las glándulas se extirpan por completo sobreviene la muerte porque los músculos, incluidos los laríngeos y otros músculos respiratorios, entran en contracción tetánica conforme disminuye la calcemia.**

La PTH es un péptido lineal de 84 aminoácidos (Cuadro 21.8). En las células diana se une a un receptor de PTH específico que interacciona con una proteína G para activar un sistema de segundo mensajero. La liberación de PTH causa un aumento de la concentración del calcio en la sangre (calcemia) y al mismo tiempo reduce la concentración de fosfato sérico. La secreción de PTH es regulada por la calcemia a través de un sistema de retrocontrol simple. Cuando detectan una calcemia baja, los receptores paratiroide-

CUADRO 21.8 Hormona paratiroidea

Hormona	Composición	Origen	Funciones principales
Hormona paratiroidea (parathormona, PTH)	Polipéptido de 84 aminoácidos	Células principales[a]	Aumenta la calcemia de tres modos: 1) promueve la liberación de calcio desde los huesos (dado que actúa sobre los osteoblastos mediante el sistema RANK-RANKL de transmisión de señales, aumenta la cantidad relativa de osteoclastos), 2) actúa sobre los riñones para estimular la reabsorción de calcio por los túbulos distales mientras inhibe la reabsorción de fosfato en los túbulos proximales y 3) aumenta la formación de la hormona activa 1,25-dihidroxicolecalciferol (1,25-$[OH]_2$-vitamina D_3) en los riñones, que promueve la reabsorción tubular del calcio

[a]Algunos datos indican que las células oxífilas, que aparecen en la glándula paratiroides durante la niñez (más o menos entre los 4 y los 7 años) y aumentan en cantidad después de la pubertad, también producirían PTH.

os para el calcio ubicados en las células principales estimulan la secreción de PTH; en cambio, una calcemia alta inhibe la secreción hormonal.

La PTH actúa en varios sitios:

- **Acción sobre el tejido óseo.** Durante muchos años se consideró que la resorción ósea era el efecto principal de la PTH sobre el hueso. Sin embargo, las acciones de la PTH sobre el tejido óseo son más complicadas. La PTH actúa en forma directa o indirecta sobre varios tipos celulares. En las células osteoprogenitoras, los osteoblastos, los osteocitos y las células de revestimiento óseo se encuentran receptores para PTH. Sorprende el hecho de que los osteoclastos, las células encargadas de la resorción ósea, no tengan receptores de PTH; en consecuencia, son activados en forma indirecta por el mecanismo de transmisión de señales RANK-RANKL de los osteoblastos (p. 228). La unión de la PTH a sus receptores en los osteoblastos aumenta la producción local de RANK y disminuye la secreción de osteoprotegerina (OPG). Estos cambios luego estimulan la diferenciación osteoclástica, lo cual conduce a un aumento de la resorción ósea y a la liberación de calcio y fosfatos en el líquido extracelular. **La PTH también ejerce un efecto anabólico sobre el hueso que produce un aumento de la masa ósea; por consiguiente, la PTH se utiliza en el tratamiento de la osteoporosis (véase el Recuadro 8.2 en el Cap. 8, p. 233).**
- La **excreción renal de calcio** disminuye a causa de la estimulación de la reabsorción tubular por la PTH, lo cual conserva el calcio.
- La **excreción urinaria de fosfato** aumenta por la secreción de PTH y así se reduce la concentración de fosfato en la sangre y los líquidos extracelulares.
- La **conversión renal de 25-OH vitamina D_3** en la hormona **1,25 $(OH)_2$ vitamina D_3** activa es regulada principalmente por la PTH, que estimula la actividad de la 1-α-hidroxilasa y aumenta la producción de la hormona activa.
- La **absorción intestinal de calcio** aumenta bajo la acción de la PTH. Sin embargo, la vitamina D_3 tiene un efecto mayor que la PTH sobre la absorción de calcio en el intestino.

La PTH y la calcitonina tienen efectos opuestos en la regulación de la concentración sanguínea del calcio.

Aunque la **PTH** aumenta la calcemia, la concentración máxima de calcio luego de la liberación de la hormona no se alcanza hasta pasadas varias horas. Parece que la PTH tiene una acción homeostática bastante lenta y duradera. La **calcitonina**, en cambio, disminuye la calcemia con rapidez y su efecto máximo ocurre en más o menos 1 hora; por ende, tiene una acción homeostática rápida y efímera.

GLÁNDULAS SUPRARRENALES

Las **glándulas suprarrenales** (o **adrenales**) secretan tanto hormonas esteroides como catecolaminas. Son de forma triangular aplanada y están incluidas en el tejido adiposo perirrenal a la altura del polo superior de los riñones.

Las glándulas suprarrenales están cubiertas por una cápsula de tejido conjuntivo gruesa desde la que parten tabiques que se introducen en el parénquima glandular y llevan vasos sanguíneos y nervios. El tejido parenquimatoso secretor está organizado en dos regiones bien definidas (Fig. 21.18):

- La **corteza** es la porción secretora de esteroides. Está situada bajo la cápsula y constituye cerca del 90% del peso de la glándula.
- La **médula** es la porción secretora de catecolaminas. Está más profunda que la corteza y forma el centro de la glándula.

Las células parenquimatosas de la corteza y la médula son de origen embriológico diferente.

Desde el punto de vista embriológico, las células corticales se originan en el **mesénquima mesodérmico**, mientras que la médula deriva de células de las **crestas neurales** que migran hasta la glándula en desarrollo (Fig. 21.19). Aunque son de origen embrionario diferente, las dos porciones de la glándula suprarrenal están relacionadas funcionalmente (véase más adelante). Las células parenquimatosas de la corteza suprarrenal están controladas, en parte, por el lóbulo anterior de la hipófisis y actúan en la regulación del metabolismo y en el mantenimiento del equilibrio electrolítico normal (Cuadro 21.9).

Irrigación

Las **glándulas suprarrenales** están irrigadas por las **arterias suprarrenales superior, media** e **inferior**. Estos vasos se ramifican antes de penetrar la cápsula para formar múltiples arterias pequeñas que la perforan. En la cápsula estas arterias se ramifican para dar origen a tres patrones principales de distribución

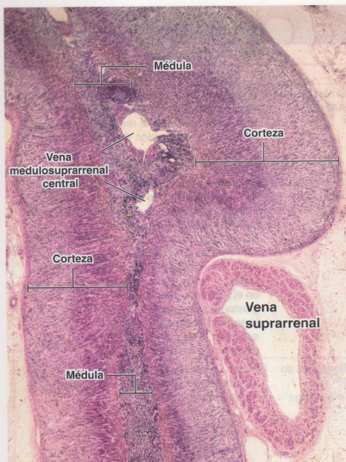


FIGURA 21.18 • Microfotografía de la glándula suprarrenal. En esta microfotografía con poco aumento de un corte teñido con H-E aparece todo el espesor de la glándula suprarrenal con la corteza visible a ambos lados y una región central correspondiente a la médula. En la médula se ve la silueta de la vena medulosuprarrenal central. Obsérvese que la porción profunda de la corteza se tiñe más oscura que la porción superficial o externa, lo cual es un reflejo de la desaparición de los lípidos en la zona glomerular y la región externa de la zona fasciculada. En esta muestra también ha quedado incluido un corte transversal de la vena suprarrenal, que se caracteriza por los haces de músculo liso de orientación longitudinal en su pared. 20 ×.

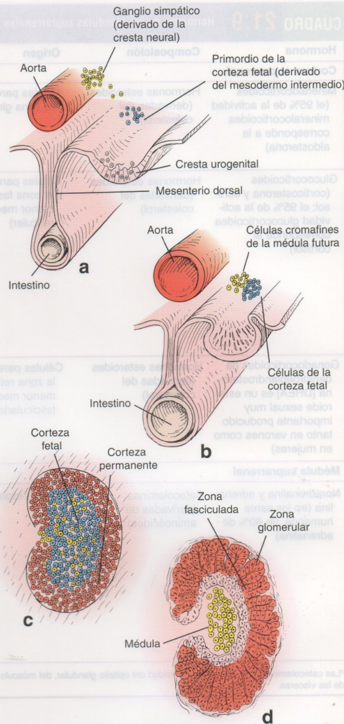


FIGURA 21.19 • Desarrollo de la glándula suprarrenal. a. En esta etapa inicial se muestra cómo la corteza surge de células del mesodermo intermedio y la médula se diferencia de células de la cresta neural que migran desde el ganglio simpático vecino. Obsérvese que la glándula se forma entre la raíz del mesenterio dorsal del intestino primitivo y las crestas urogenitales en desarrollo. **b.** Células mesodérmicas de la corteza fetal rodean las células de la médula en desarrollo. **c.** En esta etapa (más o menos en el séptimo mes de la gestación), la corteza fetal ocupa alrededor del 70% de la corteza. La corteza permanente se desarrolla por fuera de la corteza fetal. **d.** La corteza suprarrenal con desarrollo completo se ve a los cuatro meses de edad. La corteza permanente reemplaza la corteza fetal, la cual a esta edad ya ha desaparecido totalmente. Obsérvense las zonas bien desarrolladas que hay en la corteza permanente.

sanguínea (Figs. 21.20 y 21.21). Los vasos forman un sistema que consiste en:

- **Capilares capsulares** que irrigan la cápsula.
- **Capilares sinusoidales corticales fenestrados** que irrigan la corteza y luego drenan en los sinusoides capilares medulares fenestrados.
- **Arteriolas medulares** que atraviesan la corteza dentro de los tabiques conjuntivos y llevan sangre arterial a los **sinusoides capilares medulares**.

La **médula** tiene así una **irrigación doble**: sangre arterial de las arteriolas medulares y sangre "venosa" de los capilares sinusoides corticales que ya han irrigado la corteza. Las vénulas que surgen de los sinusoides corticales y medulares drenan en las pequeñas **venas colectoras medulosuprarrenales** que se reúnen para formar la gran **vena medulosuprarrenal central** que luego desemboca directamente en la vena cava inferior en el lado derecho y en la vena renal izquierda en el lado izquierdo del cuerpo. En los seres huma-

CUADRO 21.9 Hormonas de las glándulas suprarrenales

Hormona	Composición	Origen	Funciones principales
Corteza suprarrenal			
Mineralocorticoides (el 95% de la actividad mineralocorticoidea corresponde a la aldosterona)	Hormonas esteroides (derivadas del colesterol)	Células parenquimatosas de la zona glomerular	Contribuyen a controlar la homeostasis electrolítica (actúan sobre los túbulos distales del riñón para aumentar la reabsorción de sodio y disminuir la reabsorción de potasio); tienen la función de mantener el equilibrio osmótico en la orina e impedir la acidosis sérica
Glucocorticoides (corticosterona y cortisol; el 95% de la actividad glucocorticoidea corresponde al cortisol)	Hormonas esteroides (derivadas del colesterol)	Células parenquimatosas de la zona fasciculada (y en menor medida de la zona reticular)	Promueven el metabolismo normal, en particular el metabolismo de los hidratos de carbono (aumentan el ritmo de transporte de los aminoácidos hacia el hígado, promueven la extracción de proteínas del músculo esquelético y su transporte hacia el hígado, reducen el ritmo del metabolismo de la glucosa en las células y estimulan la síntesis de glucógeno en el hígado, estimulan la movilización de las grasas desde sus sitios de depósito para usar la energía); confieren resistencia al estrés; suprimen la respuesta inflamatoria y algunas reacciones alérgicas
Gonadocorticoides (la dehidroepiandrosterona [DHEA] es un esteroide sexual muy importante producido tanto en varones como en mujeres)	Hormonas esteroides (derivadas del colesterol)	Células parenquimatosas de la zona reticular (y en menor medida de la zona fasciculada)	Inducen un efecto masculinizante débil; con una concentración sérica normal su función suele ser insignificante
Médula suprarrenal			
Noradrenalina y adrenalina (en los seres humanos, un 80% de adrenalina)	Catecolaminas (derivadas de aminoácidos)	Células cromafines	Simpaticomiméticas (producen efectos similares a los inducidos por la división simpática del sistema nervioso autónomo)[a]; aumentan la frecuencia cardíaca, aumentan la tensión arterial, reducen el flujo sanguíneo hacia las vísceras y la piel, estimulan la conversión del glucógeno en glucosa, aumentan la transpiración, inducen la dilatación bronquiolar, aumentan la frecuencia respiratoria, disminuyen la digestión, disminuyen la producción de enzimas por las glándulas del sistema digestivo, disminuyen la producción de orina

[a]Las catecolaminas influyen sobre la actividad del epitelio glandular, del músculo cardíaco y del músculo liso ubicado en las paredes de los vasos sanguíneos y de las vísceras.

nos la vena medulosuprarrenal central y sus tributarias son poco habituales en el sentido de que poseen una túnica media con haces conspicuos de células musculares lisas de orientación longitudinal. La contracción sincrónica de los haces musculares lisos longitudinales a lo largo de la vena medulosuprarrenal central y sus tributarias determina la disminución del volumen de la glándula suprarrenal. Esta reducción del volumen acrecienta la salida de hormonas de la médula suprarrenal hacia la circulación en un fenómeno que puede compararse con el acto de exprimir una esponja empapada de líquido.

En la cápsula y en el tejido conjuntivo que rodea los vasos sanguíneos corticales de mayor calibre hay **vasos linfáticos**. También se ha comprobado la presencia de vasos linfáticos en el parénquima de la médula suprarrenal. Estudios fisiológicos recientes señalan un papel importante de los vasos linfáticos en la distribución de los productos de secreción de peso molecular alto de las células cromafines, como la cromogranina A, hacia la circulación.

Células de la médula suprarrenal

Las células cromafines ubicadas en la médula suprarrenal están inervadas por neuronas simpáticas preganglionares.

La porción central de la glándula suprarrenal, o sea la **médula**, está compuesta por un parénquima de células grandes y pálidas, de aspecto epitelial, llamadas **células cromafines (células medulares)**, tejido conjuntivo, capilares sinusoides abundantes y nervios. Las células cromafines son, en efecto, neuronas modificadas (Recuadro 21.5). Muchas fibras nerviosas simpáticas preganglionares mielínicas llegan directamente a las células cromafines de la médula (véase el Cap. 12, p. 378). Cuando los impulsos nerviosos transmitidos

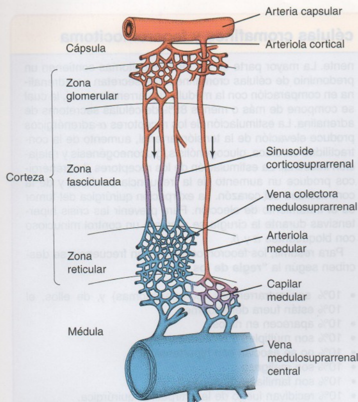


FIGURA 21.20 • **Diagrama que ilustra la irrigación sanguínea de la glándula suprarrenal humana.** Se señala la región de la cápsula, las zonas de la corteza y la región medular (Warwick R, Williams PL. Gray's Anatomy. 35th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1973. Modificado).

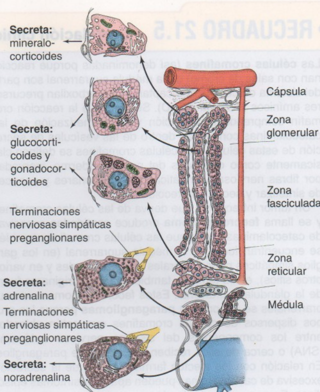


FIGURA 21.21 • **Diagrama que ilustra la organización de las células dentro de la glándula suprarrenal y su relación con los vasos sanguíneos.** Consúltese la Figura 21.20 para la identificación de los vasos. Aquí se indican las características ultraestructurales de los tipos celulares básicos y sus secreciones (Warwick R, Williams PL. Gray's Anatomy. 35th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1973. Modificado).

por las fibras simpáticas alcanzan las células cromafines secretoras de catecolaminas, éstas liberan sus productos de secreción. En consecuencia, las células cromafines se consideran el equivalente de neuronas posganglionares. Sin embargo, carecen de prolongaciones axónicas. Estudios experimentales han demostrado que cuando las células cromafines se hacen proliferar en cultivos emiten prolongaciones de tipo axónico. No obstante, el crecimiento de los axones puede ser inhibido por los glucocorticoides –hormonas secretadas por la corteza suprarrenal–. Por consiguiente, las hormonas de la corteza suprarrenal ejercen un control sobre la morfología de las células cromafines e impiden que éstas emitan prolongaciones nerviosas. Así, las células cromafines se parecen más a células endocrinas típicas porque su producto de secreción se introduce en el torrente sanguíneo a través de los capilares fenestrados.

En la médula también hay **células ganglionares**. Sus axones se extienden periféricamente hacia el parénquima de la corteza suprarrenal para modular su actividad secretora e inervar los vasos sanguíneos y continúan fuera de la glándula hasta los nervios esplácnicos que inervan las vísceras abdominales.

Las células cromafines de la médula suprarrenal tienen una función secretora.

Las **células cromafines** están organizadas en cúmulos ovoides y cordones anastomosados breves. Los capilares sanguíneos se originan de los capilares corticales o como ramas de las arteriolas corticales y se distribuyen en una relación estrecha con las células parenquimatosas.

Desde el punto de vista estructural, las células cromafines se caracterizan por numerosas vesículas de secreción con un diámetro que oscila entre 100 y 300 nm, cisternas del RER abundantes y un aparato de Golgi bien desarrollado. El material de secreción dentro de las vesículas puede teñirse de manera específica para demostrar histoquímicamente que las catecolaminas adrenalina y noradrenalina secretadas por las células cromafines son producidas por tipos celulares diferentes (Fig. 21.22). Con el MET también se comprueba que hay dos poblaciones de células cromafines que se distinguen por la índole de sus vesículas limitadas por membrana:

- Las células de una de las poblaciones contienen sólo **vesículas de centro denso**, que son de gran tamaño. Estas células secretan noradrenalina.
- Las células de la otra población contienen **vesículas** que son más **pequeñas**, más **homogéneas** y **menos densas**. Estas células secretan adrenalina.

La exocitosis de las vesículas de secreción se desencadena por la liberación de acetilcolina desde los axones simpáticos preganglionares que establecen sinapsis con cada célula cromafín.

La **adrenalina** y la **noradrenalina** constituyen menos del 20% del contenido de las vesículas de secreción medulares. En las vesí-

• RECUADRO 21.5 Correlación clínica: células cromafines y feocromocitoma

Las **células cromafines** (así denominadas porque reaccionan con sales de cromo) de la médula suprarrenal son parte del sistema de células que captan y descarboxilan precursores amínicos (sistema APUD). Se cree que la reacción cromafín comprende la oxidación y la polimerización de las catecolaminas contenidas dentro de las vesículas de secreción de estas células. Las células cromafines se definen clásicamente como derivadas del neuroectodermo, inervadas por fibras nerviosas simpáticas preganglionares y capaces de sintetizar y secretar catecolaminas.

Un tumor infrecuente que deriva de las células cromafines y se llama **feocromocitoma** produce cantidades excesivas de catecolaminas. Dado que las células cromafines también se encuentran fuera de la médula suprarrenal (en los ganglios simpáticos paravertebrales y prevertebrales y en varios otros sitios), estos tumores también pueden originarse fuera de la glándula suprarrenal. Estos feocromocitomas extrasuprarrenales se denominan **paragangliomas** porque los grupos dispersos de células cromafines que están ubicados entre los componentes del sistema nervioso autónomo (SNA) o cerca de ellos reciben el nombre de paraganglios. En relación con los efectos farmacológicos de la secreción excesiva de catecolaminas pueden aparecer síntomas episódicos. En consecuencia, los feocromocitomas pueden precipitar a la hipertensión y las arritmias cardíacas, que ponen en peligro la vida, a la ansiedad y al temor de muerte inminente. La mayor parte de los feocromocitomas contienen un predominio de células cromafines que secretan noradrenalina en comparación con la médula suprarrenal normal, la cual se compone de más o menos 85% de células secretoras de adrenalina. La estimulación de los receptores α-adrenérgicos produce elevación de la tensión arterial, aumento de la contractilidad cardíaca, glucogenólisis, gluconeogénesis y relajación intestinal. La estimulación de los receptores β-adrenérgicos produce un aumento de la frecuencia cardíaca y de la contractilidad del corazón. La extirpación quirúrgica del tumor es el tratamiento de elección. Para prevenir las crisis hipertensivas durante la cirugía se requiere un control minucioso con bloqueantes α y β.

Para resumir, los feocromocitomas con frecuencia se describen según la **"regla de los 10"**:

- 10% son extrarrenales (paragangliomas) y, de ellos, el 10% están fuera del abdomen.
- 10% aparecen en niños.
- 10% son múltiples o bilaterales.
- 10% no se asocian con hipertensión.
- 10% son malignos.
- 10% son familiares.
- 10% recidivan luego de la extirpación quirúrgica.
- 10% se descubren por casualidad durante estudios de diagnóstico por imágenes no relacionados.

culas también hay una gran cantidad de proteínas solubles de 48 kDa, llamadas **cromograninas**, que parecen que le imparten la densidad al contenido vesicular. Estas proteínas, junto con ATP y Ca^{2+}, contribuirían a fijar las catecolaminas (que tienen un peso molecular bajo) y se liberan con las hormonas durante la exocitosis. Las catecolaminas, sintetizadas en el citosol, se transportan hacia el interior de las vesículas por la acción de una ATPasa activada por magnesio que está en la membrana vesicular. Los fármacos como la **reserpina**, que causa la desaparición de las catecolaminas de las vesículas, actuarían por inhibición de este mecanismo de transporte.

Los glucocorticoides secretados en la corteza inducen la conversión de noradrenalina en adrenalina en las células cromafines.

Los **glucocorticoides** producidos en la corteza suprarrenal alcanzan la médula en forma directa a través de la continuidad que hay entre los capilares sinusoides corticales y medulares. Inducen la enzima que cataliza la metilación de la noradrenalina para producir adrenalina. La índole del flujo sanguíneo concuerda con diferencias regionales en la distribución de las células cromafines que contienen noradrenalina y las que contienen adrenalina. Las células que poseen adrenalina son más abundantes en las regiones de la médula irrigadas con la sangre que ha pasado por los sinusoides corticales y por ende contiene los glucocorticoides secretados. En algunas especies las células que tienen noradrenalina son más abundantes en las regiones de la médula irrigadas por los capilares derivados de las arteriolas corticales.

Las catecolaminas, en cooperación con los glucocorticoides, preparan el organismo para la respuesta de "lucha o huida".

La **liberación súbita de las catecolaminas** establece las condiciones para la utilización máxima de la energía y, por ende, para el esfuerzo físico máximo. Tanto la adrenalina como la noradrenalina estimulan la glucogenólisis (degradación del glucógeno para obtener moléculas de glucosa) y la movilización de ácidos grasos libres desde el tejido adiposo. La liberación de las catecolaminas también causa un aumento de la tensión arterial, dilatación de los vasos sanguíneos coronarios, dilatación de los vasos que irrigan el músculo esquelético, constricción de los vasos que llevan sangre a la piel y al tubo digestivo, aumento de la frecuencia cardíaca y del volumen minuto cardíaco y aumento de la frecuencia respiratoria y de la profundidad de las inspiraciones.

Subdivisión de la corteza suprarrenal

La **corteza suprarrenal** se subdivide en tres zonas de acuerdo con la distribución de sus células (Fig. 21.23):

- **Zona glomerular.** Es la zona externa (superficial) angosta que forma hasta el 15% del volumen cortical.
- **Zona fasciculada.** Es la zona media gruesa que forma casi el 80% del volumen cortical.
- **Zona reticular.** Es la zona interna (profunda) que forma sólo del 5 al 7% del volumen cortical, pero es más gruesa que la zona glomerular a causa de su ubicación más central.

Zona glomerular

Las células de la **zona glomerular** están organizadas muy juntas en cúmulos ovoides y columnas curvas que se continúan con los cordones celulares de la zona fasciculada. Las células de la zona glomerular son relativamente pequeñas y cilíndricas o piramidales. Sus

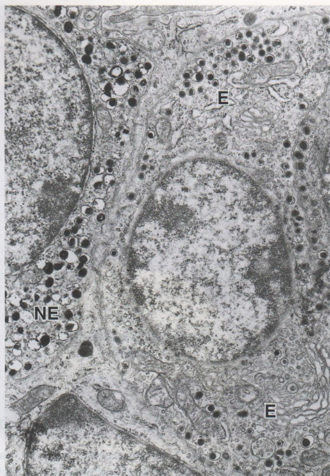


FIGURA 21.22 • **Microfotografía electrónica de células medulares.** Hay dos tipos de células medulares. Las células secretoras de noradrenalina (*NE*) se identifican por sus vesículas, que tienen un centro muy denso. Las células secretoras de adrenalina (*E*) contienen gránulos menos electrodensos. 15.000 ×.

núcleos esferoidales aparecen muy apiñados y son hipercromáticos. En los seres humanos algunas regiones de la corteza pueden no tener una zona glomerular reconocible. Una red extensa de capilares sinusoides fenestrados rodea cada cúmulo celular. Las células tienen un retículo endoplasmático liso (REL) abundante, complejos de Golgi múltiples, mitocondrias grandes con crestas laminares, ribosomas libres y un poco de RER. Las inclusiones lipídicas son escasas.

La zona glomerular secreta la aldosterona que actúa en el control de la tensión arterial.

Las células de la zona glomerular secretan **mineralocorticoides**, que son compuestos que intervienen en la regulación de la homeostasis del sodio y el potasio y en el equilibrio hídrico. El producto de secreción principal, la **aldosterona**, actúa sobre los túbulos distales de las nefronas en los riñones, sobre la mucosa gástrica y sobre las glándulas salivales y sudoríparas para estimular la reabsorción del sodio en estos sitios, así como para estimular la excreción del potasio en los riñones.

El sistema renina-angiotensina-aldosterona suministra el retrocontrol de la zona glomerular.

La zona glomerular está bajo el retrocontrol del **sistema renina-angiotensina-aldosterona**. **Las células yuxtaglomerulares del riñón liberan renina en respuesta a una disminución de la tensión arterial o a una concentración sanguínea de sodio reducida. La renina circulante cataliza la conversión del angiotensinógeno circulante en angiotensina I que, a su vez, es convertida en angiotensina II por la enzima convertidora de angiotensina (ACE) en los pulmones. La angiotensina II luego estimula las células de la zona glomerular para que secreten aldosterona. Conforme la tensión arterial, la concentración del sodio y el volumen sanguíneo aumentan en respuesta a la aldosterona, la liberación de renina desde las células yuxtaglomerulares se inhibe. Los fármacos que inhiben la ACE pulmonar son eficaces en el tratamiento de la hipertensión esencial crónica.**

Zona fasciculada

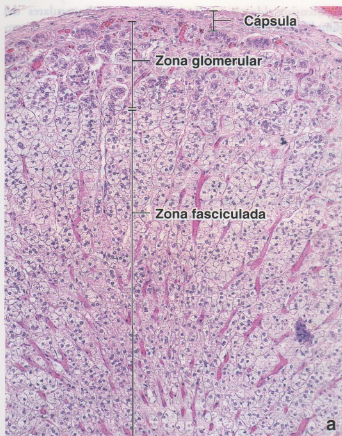
Las células de la **zona fasciculada** son grandes y poliédricas. Se disponen en cordones rectos largos, de una o dos células de espesor, que están separados por capilares sinusoides. Las células de la zona fasciculada poseen un núcleo esferoidal pálido. En esta zona son frecuentes las células binucleadas. En el examen con el MET se comprueba que tienen las características típicas de las células secretoras de esteroides, a saber: un REL bien desarrollado (más que el de las células de la zona glomerular) y mitocondrias con crestas tubulares. También contienen un aparato de Golgi extenso y muchas cisternas de RER que pueden impartirle una basofilia leve a algunas partes del citoplasma (Fig. 21.24). Sin embargo, el citoplasma en general es acidófilo y posee una gran cantidad de inclusiones lipídicas, aunque suele aparecer vacuolado en los cortes histológicos de rutina a causa de la extracción de los lípidos durante la técnica histológica. Las inclusiones lipídicas contienen grasas neutras, ácidos grasos, colesterol y fosfolípidos que son precursores de las hormonas esteroides secretadas por estas células.

La secreción principal de la zona fasciculada consiste en glucocorticoides que regulan el metabolismo de la glucosa y los ácidos grasos.

La zona fasciculada secreta **glucocorticoides**, llamados así por su papel en la regulación de la **gluconeogénesis** (síntesis de glucosa a partir de moléculas que no son hidratos de carbono) y la **glucogénesis** (polimerización de glucógeno a partir de glucosa). Uno de los glucocorticoides secretados por la zona fasciculada, el **cortisol**, actúa sobre muchas células y tejidos diferentes para aumentar la disponibilidad metabólica de glucosa y ácidos grasos, que son fuentes de energía inmediatas. Dentro de esta función amplia, los glucocorticoides pueden tener efectos distintos, incluso opuestos, en tejidos diferentes:

- **En el hígado**, los glucocorticoides estimulan la conversión de aminoácidos en glucosa, estimulan la polimerización de la glucosa en glucógeno y promueven la captación de aminoácidos y ácidos grasos.
- **En el tejido adiposo**, los glucocorticoides estimulan la degradación de los lípidos en glicerol y ácidos grasos libres.
- **En otros tejidos** reducen el ritmo de utilización de la glucosa y promueven la oxidación de los ácidos grasos.
- **En células** como los fibroblastos inhiben la síntesis de proteínas y hasta promueven el catabolismo proteico para proveer aminoácidos con el fin de convertirlos en glucosa en el hígado.

Los glucocorticoides deprimen las respuestas inmunitarias e inflamatorias y, como consecuencia de esto último, inhiben la



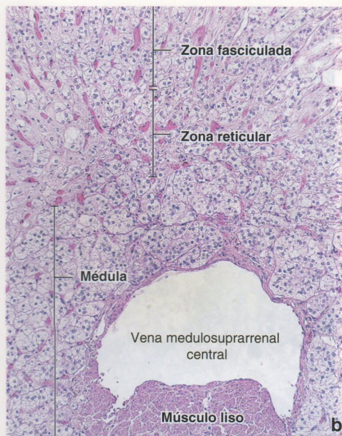


FIGURA 21.23 • **Microfotografía de la corteza y la médula de la glándula suprarrenal humana. a.** En esta microfotografía se muestra la corteza externa teñida con H-E. Aparecen el tejido conjuntivo de la cápsula, la zona glomerular y la zona fasciculada. En continuidad con la zona glomerular se ven los cordones celulares rectos que caracterizan la zona fasciculada. Entre los cordones están los capilares y las arteriolas, que son menos abundantes. Las franjas rojizas corresponden a capilares dilatados llenos de eritrocitos. 120 ×. **b.** Aquí aparecen las regiones profundas de la zona fasciculada, la zona reticular y la médula. Obsérvese que los cordones lineales ordenados de la zona fasciculada ceden terreno a los grupos celulares irregulares de la zona reticular. La médula, en cambio, consiste en grupos celulares ovoides y cordones celulares anastomosados breves. Aquí también aparece una vena medulosuprarrenal central. Obsérvese el músculo liso grueso, en corte transversal, en parte de su pared. 120 ×.

curación de las heridas. La hidrocortisona, una forma sintética del cortisol, se utiliza en el tratamiento de las alergias y la inflamación. Deprime la respuesta inflamatoria al suprimir la producción de interleucina 1 (IL-1) e IL-2 por los linfocitos y los macrófagos. Los glucocorticoides también estimulan la destrucción de los linfocitos en los ganglios linfáticos e inhiben las mitosis de los linfoblastos transformados. Las células de la zona fasciculada también secretan cantidades pequeñas de gonadocorticoides, sobre todo andrógenos.

La ACTH regula la secreción de la zona fasciculada.

La producción y la secreción de glucocorticoides y esteroides sexuales por la zona fasciculada están bajo el retrocontrol del **sistema CRH-ACTH**. La ACTH es necesaria para la proliferación y el mantenimiento celulares y también estimula la síntesis de esteroides y aumenta el flujo sanguíneo a través de la glándula suprarrenal. La ACTH exógena mantiene la estructura y la función de la zona fasciculada luego de la hipofisectomía. En los animales la administración de ACTH causa hipertrofia de la zona fasciculada.

Los glucocorticoides circulantes pueden actuar directamente sobre la hipófisis pero con mayor frecuencia ejercen su retrocontrol sobre neuronas del núcleo arcuato del hipotálamo, lo cual causa la liberación de CRH en la circulación porta hipotalamohipofisaria. Ciertos hallazgos también indican que los glucocorticoides circulantes y los efectos fisiológicos que producen estimulan centros encefálicos superiores que, a su vez, determinan la liberación de CRH por las neuronas hipotalámicas.

Zona reticular

La zona reticular produce glucocorticoides y andrógenos.

Las células de la **zona reticular** son notablemente más pequeñas que las de la zona fasciculada y sus núcleos son más hipercromáticos. Se disponen en cordones anastomosados que están separados por capilares fenestrados. Las células tienen una cantidad relativamente escasa de inclusiones lipídicas. Hay tanto células claras como células oscuras. Las células oscuras poseen muchos gránulos grandes de pigmento lipofuscínico y un núcleo hipercromático. Las células de esta zona son pequeñas porque tienen menos citoplasma que las células de la zona fasciculada; en consecuencia, los núcleos aparecen más apiñados. Poseen características de células secretoras de esteroides, a saber, un REL bien desarrollado y muchas mitocondrias alargadas con crestas tubulares. Estas células tienen poco RER.

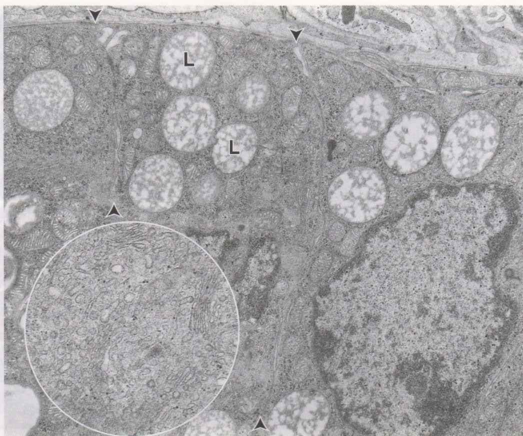


FIGURA 21.24 • **Microfotografía electrónica de células de la zona fasciculada.** Las *puntas de flecha* señalan los límites entre las células contiguas del cordón. Son abundantes las inclusiones lipídicas (*L*) (los lípidos han desaparecido parcialmente durante la técnica histológica). 15.000 ×. **Detalle.** El aumento mayor de una región de la célula de la derecha de la microfotografía permite ver la abundancia de retículo endoplasmático liso que es característica de las células secretoras de esteroides. También son visibles partes del aparato de Golgi. 40.000 ×.

La secreción principal de la zona reticular son los andrógenos débiles.

La secreción principal de las células de la zona reticular consiste en **andrógenos** débiles, sobre todo **dehidroepiandrosterona (DHEA)**. Estas células además secretan un poco de glucocorticoides, pero en una cantidad mucho menor que las células de la zona fasciculada. Aquí también el glucocorticoide secretado en mayor proporción es el cortisol.

La zona reticular también está bajo el retrocontrol del sistema CRH-ACTH y se atrofia luego de la hipofisectomía. La ACTH exógena mantiene la estructura y la función de la zona reticular después de la hipofisectomía.

• RECUADRO 21.6 Consideraciones funcionales: biosíntesis de las hormonas suprarrenales

El **colesterol** es el precursor básico de varias hormonas esteroides, a saber: corticosteroides, hormonas sexuales, ácidos biliares y vitamina D. Más o menos la mitad del colesterol del organismo proviene de la dieta y la otra mitad es producto de la síntesis *de novo*. La síntesis del colesterol ocurre en el citoplasma y en orgánulos citoplasmáticos a partir de acetil-CoA. La biosíntesis en el hígado es responsable de alrededor del 10% de la cantidad producida en un día, mientras que la de los intestinos alcanza más o menos el 15%. Además, una pequeña parte del colesterol es sintetizado por las células de la corteza suprarrenal. Tanto el colesterol de la dieta como el que se sintetiza *de novo* se transporta en **lipoproteínas de baja densidad (LDL)**. El colesterol se almacena en las inclusiones lipídicas que hay en el citoplasma de las células de la corteza suprarrenal en la forma de ésteres de colesterol.

En las glándulas suprarrenales las hormonas esteroides se sintetizan a partir de ésteres del colesterol por la escisión de parte de la cadena lateral y modificaciones en sitios específicos del resto de la molécula. Las enzimas que catalizan estas modificaciones están en diferentes zonas de la corteza y en diferentes sitios del citoplasma de las células. Por ejemplo, la escisión de la cadena lateral es catalizada por la **enzima separadora de cadena lateral ligada a P450 (P450ssc)** o **desmolasa**, que se encuentra sólo en las mitocondrias de las células productoras de esteroides. Las otras enzimas necesarias para la síntesis de esteroides están en el REL, el citosol y las mitocondrias. En consecuencia, una molécula precursora puede desplazarse desde el REL hacia una mitocondria y volver atrás varias veces antes de que se obtenga la estructura molecular definitiva de un corticosteroide dado.

Los ésteres de colesterol extraídos de las inclusiones lipídicas citoplasmáticas y utilizados en la síntesis de las hormonas esteroideas son repuestos rápidamente por los ésteres de colesterol contenidos en las LDL transportadas en la sangre. Estos ésteres son la fuente primaria del colesterol utilizado en la síntesis de los corticosteroides. En condiciones de estimulación breve o prolongada con ACTH, los depósitos de lípidos en las células corticales suprarrenales se reclutan para la síntesis de corticosteroides.

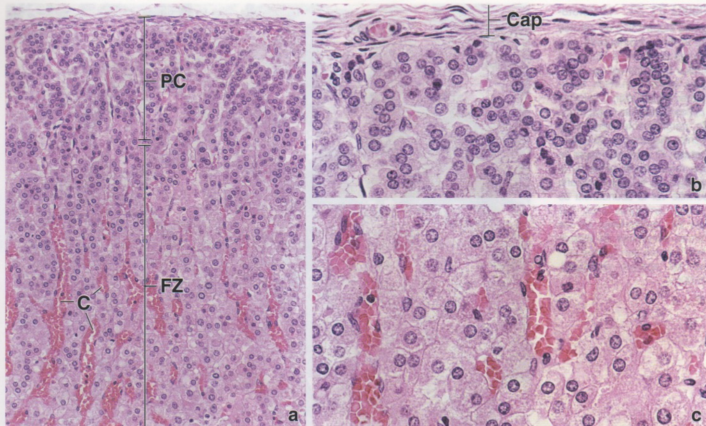


FIGURA 21.25 • **Microfotografías de una glándula suprarrenal fetal humana. a.** Microfotografía con poco aumento de un corte de glándula suprarrenal fetal teñido con H-E. La corteza permanente (*PC*) se señala en la parte superior de la microfotografía. Debajo está la zona fetal (*FZ*), en la que las células se organizan en cordones lineales anastomosados. Algunos de los capilares (*C*) están dilatados por su contenido de eritrocitos, lo cual los torna más obvios. 100 ×. **b.** Microfotografía de la misma muestra vista con más aumento en la que aparece la cápsula (*Cap*) y la corteza permanente que está debajo. Las células están dispuestas en grupos arqueados que se extienden en la forma de cordones cortos. Obsérvese la gran cercanía de los núcleos y la poca cantidad de citoplasma en estas células. 200 ×. **c.** En esta microfotografía se muestran las células de la zona fetal con el mismo aumento que en **b**. Nótese el tamaño un poco mayor de los núcleos y la gran cantidad de citoplasma en cada una de las células de la zona fetal. Obsérvese también la eosinofilia del citoplasma, en comparación con los citoplasmas más basófilos de las células de la corteza permanente. 200 × (espécimen original gentileza del Dr. William H. Donnelly).

Glándula suprarrenal fetal

La glándula suprarrenal fetal está compuesta por una corteza externa permanente estrecha y una corteza fetal o zona fetal interna gruesa.

Una vez que está completamente establecida, la glándula suprarrenal fetal es poco habitual en los términos de su organización y su gran tamaño en relación con los otros órganos en desarrollo. La glándula surge de células mesodérmicas situadas entre la raíz del mesenterio y la región gonadal embrionaria (véase la Fig. 21.19a). Las células mesodérmicas penetran el mesénquima subyacente y dan origen a una masa celular eosinófila grande que se convertirá en la corteza o zona fetal funcional (véase la Fig. 21.19b). Más tarde, una segunda oleada de células prolifera desde el mesénquima y rodea la masa celular primaria (véase la fig. 21.19c). En el cuarto mes de la gestación la glándula suprarrenal alcanza su masa máxima en términos de peso corporal y sólo es apenas más pequeña que el riñón contiguo. Al final de la gestación, las glándulas tienen un tamaño y un peso equivalentes a los del adulto y producen de 100 a 200 mg de compuestos esteroides por día, más o menos el doble que las suprarrenales del adulto.

El aspecto histológico de la glándula suprarrenal fetal es superficialmente similar al de la glándula suprarrenal del adulto. Durante las últimas etapas de la vida fetal, la mayor parte de la glándula consiste en cordones de células eosinófilas grandes que constituyen alrededor del 80% de su masa. Esta porción de la glándula, conocida como **corteza (zona) fetal**, surge de la migración inicial de células mesodérmicas. El resto de la glándula está compuesto por una capa periférica de células pequeñas con citoplasma escaso. Esta porción, que se conoce como **corteza permanente**, deriva de la migración celular mesodérmica secundaria. La corteza permanente, que es angosta, cuando está establecida por completo en el embrión, se parece a la zona glomerular del adulto. Las células se distribuyen en grupos arqueados que se extienden en la forma de cordones breves. Éstos, a su vez, se continúan con los cordones de la zona fetal subyacente (Fig. 21.25). En los cortes teñidos con H-E el citoplasma de las células de la corteza permanente muestra algo de basofilia; en combinación con los núcleos muy juntos, esto le imparte a esta porción de la glándula un tinte azulado, a diferencia de la tinción eosinófila de la zona fetal.

Con el MET se comprueba que las células de la corteza permanente poseen mitocondrias pequeñas provistas de crestas laminares,

ribosomas abundantes y pocas cisternas del aparato de Golgi. Las células de la zona fetal, en cambio, son considerablemente más grandes y están organizadas en cordones irregulares de ancho variable. Con el MET se ve que estas células tienen mitocondrias esferoidales provistas de crestas tubulares, inclusiones lipídicas pequeñas, un REL extenso que es la causa de la eosinofilia del citoplasma y múltiples cisternas del aparato de Golgi. En conjunto, estas características son distintivas de las células secretoras de esteroides.

El desarrollo de la glándula suprarrenal fetal es parte de un proceso complejo de maduración y preparación del feto para la vida extrauterina.

La suprarrenal fetal carece de una médula definida. Hay células cromafines pero están dispersas entre las células de la zona fetal y son difíciles de reconocer en los cortes teñidos con H-E. Las células cromafines se originan en las crestas neurales (véase la Fig. 21.19a) e invaden la zona fetal en el momento de su formación (véase la Fig. 21.19b). Permanecen en este sitio durante la vida fetal en pequeños cúmulos celulares dispersos (véase la Fig. 21.19c).

La irrigación tanto de la corteza permanente como de la zona fetal es a través de capilares sinusoides que transcurren entre los cordones y se reúnen para formar conductos venosos de mayor calibre en el centro de la glándula. A diferencia de lo que ocurre en la suprarrenal posnatal, en el parénquima de la glándula suprarrenal fetal no hay arteriolas.

Desde el punto de vista funcional, la glándula suprarrenal fetal es regulada por el sistema de retrocontrol de CRH-ACTH a través de la hipófisis fetal. Interacciona con la placenta para funcionar como un órgano secretor de esteroides porque carece de ciertas enzimas necesarias para la síntesis esteroidea que sí tiene la placenta. De modo similar, a la placenta le faltan ciertas enzimas necesarias para la síntesis de esteroides que sí tiene la glándula suprarrenal fetal. En consecuencia, la glándula suprarrenal fetal es parte de la **unidad fetoplacentaria**. Los dos órganos intercambian moléculas precursoras para permitir la síntesis de glucocorticoides, aldosterona, andrógenos y estrógenos.

Con el nacimiento, la corteza fetal sufre una involución rápida que reduce la glándula hasta un cuarto de su tamaño previo dentro del primer mes de vida posnatal. **La corteza permanente crece y madura para adquirir la división en zonas características de la corteza del adulto. Con la involución y la desaparición de las células de la zona fetal, las células cromafines se aglomeran para formar la médula. Si falla el desarrollo normal de las glándulas suprarrenales puede aparecer la anomalía llamada hiperplasia suprarrenal congénita.**

• LÁMINA 80 Hipófisis I

La hipófisis (glándula pituitaria) está situada en la silla turca, una fosa del hueso esfenoides en la base del cráneo. Se halla conectada al piso del diencéfalo por medio de un pedículo. Aunque está unida a la base del cerebro, sólo una parte de la glándula (la **neurohipófisis**) se origina en el neuroectodermo. El lóbulo anterior (la **adenohipófisis**), la porción más grande de la glándula, deriva del ectodermo del estomodeo en la forma de un divertículo del epitelio bucal llamado **bolsa de Rathke**.

La adenohipófisis regula otras glándulas endocrinas. Está compuesta por cúmulos y cordones de células epiteliales que están separados por capilares fenestrados de diámetro grande. La neurohipófisis es un tracto nervioso cuyas terminaciones almacenan y liberan los productos de secreción sintetizados por sus somas neuronales ubicados en los **núcleos supraóptico** y **paraventricular**. Las vesículas de secreción contienen **oxitocina** o **vasopresina (hormona antidiurética [ADH])**. Otras neuronas del hipotálamo liberan sus secreciones en los capilares fenestrados del infundíbulo, que es el primer lecho capilar del **sistema porta hipofisario** que lleva la sangre a los capilares fenestrados de la adenohipófisis. Estas secreciones hipotalámicas regulan la actividad de la adenohipófisis.

Hipófisis, ser humano, H-E, 50 ×.

Éste es un corte sagital de la hipófisis. La neurohipófisis, o sea el lóbulo posterior de la glándula, está delimitada por la *línea de puntos* (indicada por las *flechas*) que la separa de la adenohipófisis. La **porción nerviosa** *(PN)* es la porción expandida de la neurohipófisis que se continúa con el infundíbulo. La **porción tuberal** *(PT)* de la adenohipófisis está situada alrededor del tallo infundibular pero puede cubrir la porción nerviosa en un grado variable. La **porción intermedia** *(PI)* es una lámina de tejido estrecha que está ubicada entre la **porción distal** *(PD)* y la porción nerviosa. Limita una pequeña hendidura *(Cl)* que constituye un vestigio de la luz de la bolsa de Rathke. La porción distal del lóbulo anterior de la glándula es la porción más grande y contiene una gran variedad de tipos celulares que no están distribuidos de manera uniforme. Ésta es la causa de las diferencias de tinción (regiones claras y oscuras) que son típicas de la porción distal.

Cuando se examina con más aumento, cada componente de la adenohipófisis (porción distal, porción tuberal y porción intermedia) muestra características en el nivel celular que contribuyen a su identificación. Estas características se comentan en las microfotografías que siguen aquí y en las de la Lámina 81.

Porción distal, hipófisis, ser humano, H-E, 375 ×.

En esta microfotografía se muestra una región de la **porción distal** de la adenohipófisis que tiene muchas **células acidófilas** *(A)*. La cantidad de **células basófilas** *(B)* en este sitio particular es menor. Las células acidófilas se identifican con facilidad por la eosinofilia de su citoplasma, a diferencia de las células basófilas, cuyo citoplasma es claramente basófilo. Las **células cromófobas** *(C)* también son muy abundantes en este campo. Su citoplasma se tiñe poco en comparación con el de las células acidófilas y basófilas. Las células se organizan en cordones y cúmulos entre los que hay capilares *(Cap)*. Algunos capilares son reconocibles pero la mayor parte se hallan en estado colapsado y son difíciles de ver con este aumento.

Porción distal, hipófisis, ser humano, H-E, 375 ×.

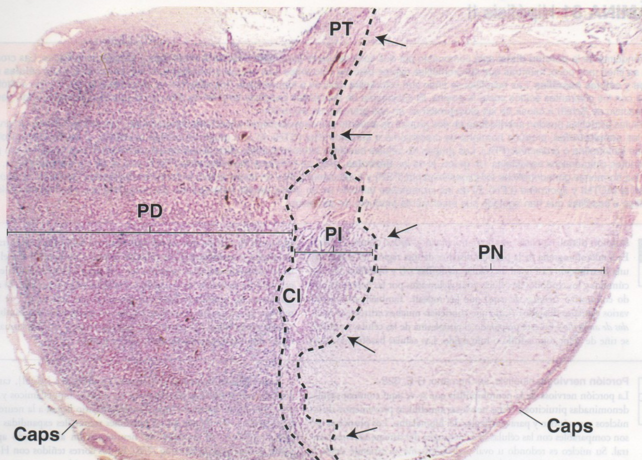
Esta microfotografía es de una región de la **porción distal** de la adenohipófisis que tiene muchas células basófilas *(B)*. En este sitio particular no hay células acidófilas visibles (en otros sitios es posible hallar una distribución más equilibrada entre células acidófilas y basófilas, aunque en una región dada es característico que un tipo celular supere en cantidad al otro). Aquí también son relativamente abundantes las células cromófobas *(C)*. En esta región particular los núcleos de las cromófobas son bien visibles pero su citoplasma es difícil de distinguir.

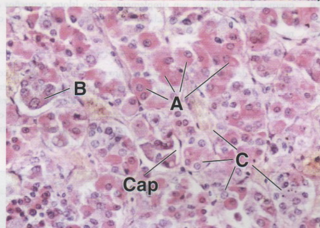
Porción intermedia, hipófisis, ser humano, PAS/azul-negro de anilina, 80 ×.

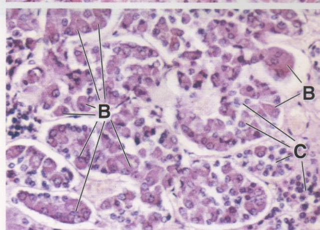
En esta microfotografía se ve una pequeña parte de la **porción distal** *(PD)*; el resto de la imagen corresponde a la **porción intermedia** *(PI)* de la adenohipófisis. La porción distal que aparece aquí contiene capilares abundantes llenos de eritrocitos, de ahí el aspecto rojo brillante. La porción intermedia contiene una cierta cantidad de quistes pequeños *(Cy)*. Las células que forman la porción intermedia, que es relativamente pequeña en los seres humanos, son cromófobas y basófilas pequeñas. Las células basófilas han captado el colorante azul, lo cual las torna prominentes. En la extrema derecha se ve una región menos celular que corresponde a la **porción nerviosa** *(PN)*.

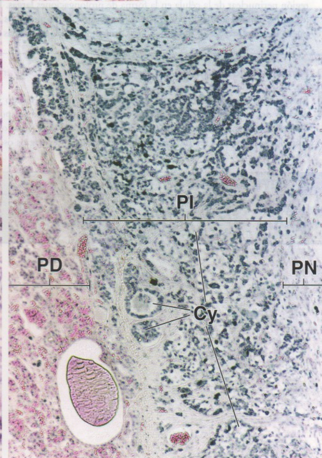
REFERENCIAS

A, células acidófilas
B, células basófilas
C, células cromófobas
Cap, capilares
Caps, cápsula
Cl, hendidura vestigial de la bolsa de Rathke
Cy, quistes
PD, porción distal
PI, porción intermedia
PN, porción nerviosa
PT, porción tuberal


PT
PD
PI
PN
Cl
Caps
Caps


B
A
C
Cap


B
B
C


PI
PD
PN
Cy

• LÁMINA 81 Hipófisis II

El parénquima de la **porción distal** está compuesto por dos tipos celulares generales: **células cromófobas** y **células cromófilas**. Las cromófobas se tiñen muy poco, mientras que las cromófilas captan bien los colorantes. Las células cromófilas a su vez se subdividen en **células acidófilas** y **células basófilas**. Las basófilas se tiñen con colorantes básicos o hematoxilina, mientras que el citoplasma de las células acidófilas se tiñe con los colorantes ácidos como la eosina. El citoplasma de las células basófilas también se tiñe con la reacción de PAS (ácido peryódico-reactivo de Schiff) a causa de las glucoproteínas en sus gránulos de secreción.
Las células acidófilas pueden subdividirse en dos grupos de acuerdo con características especiales citoquímicas y ultraestructurales. Un grupo, el de las **somatotrofas**, produce hormona de crecimiento o *somatotrofina* (STH). El otro grupo de células acidófilas, el de las **mamotrofas**, produce lactotrofina o *prolactina* (PRL). Los grupos de células basófilas también pueden distinguirse con el microscopio electrónico y con procedimientos citoquímicos especiales. Un grupo, el de las **tirotrofas**, produce *hormona tiroestimulante* (TSH); otro, el de las **gonadotrofas**, sintetiza las hormonas gonadotróficas *foliculoestimulante* (FSH) y *luteinizante* (LH) y un tercer grupo, el de las **corticotrofas**, produce *adrenocorticotrofina* (ACTH) y *lipotrofina* (LPH). El de las cromófobas también es un grupo celular heterogéneo. Se considera que muchas son células acidófilas o basófilas que han agotado sus reservas de producto de secreción.

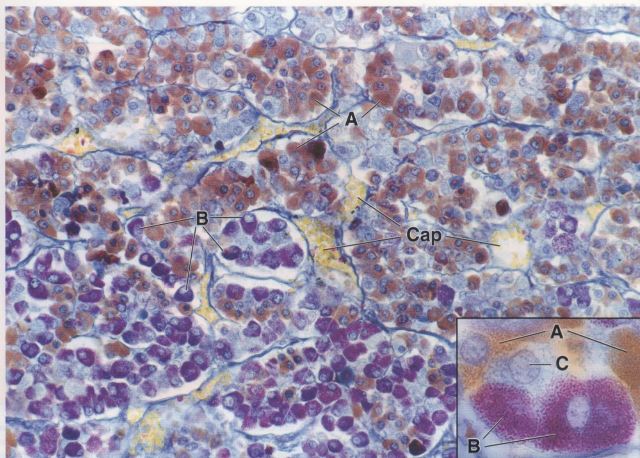
Porción distal, hipófisis, ser humano, Mallory, 360 ×; detalle 1.200 ×.
Esta microfotografía de la porción distal es de una región en la que hay una distribución casi igual de **células acidófilas** *(A)* y **basófilas** *(B)*. Los cúmulos y los cordones de células están delineados por las hebras de tejido conjuntivo *(teñidas de azul)* que los rodean. También son visibles varios capilares dilatados *(Cap)* que contienen muchos eritrocitos *(teñidos de amarillo)*. En este preparado el citoplasma de las células acidófilas se tiñe de color rojo ladrillo o rojo óxido. Las células basófilas exhiben una gama de tinción que va del azul oscuro al azul rojizo, mientras que las **células cromófobas** *(C)* se tiñen de celeste o azul pálido. En el **detalle** se muestran con más aumento los tres tipos celulares generales. Los gránulos de secreción de las células acidófilas *(A)* y basófilas *(B)* aparecen como un puntillado fino. Los gránulos, que son los que se tiñen, proveen la coloración general de los dos tipos celulares. En cambio, las células cromófobas *(C)* carecen de granulaciones y su citoplasma se ve teñido homogéneamente de color celeste pálido.

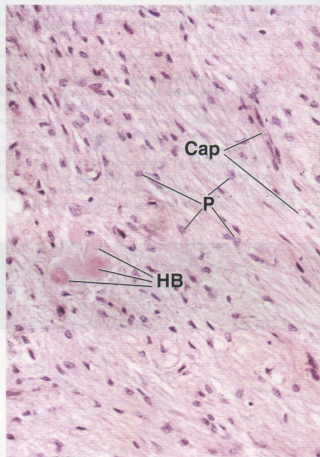
Porción nerviosa, hipófisis, ser humano, H-E, 325 ×.
La porción nerviosa de la neurohipófisis que se ve aquí contiene células denominadas pituicitos y fibras nerviosas amielínicas provenientes de los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo. Los **pituicitos** *(P)* son comparables con las células de la neuroglia del sistema nervioso central. Su núcleo es redondo u oval y el citoplasma se extiende desde la región perinuclear de la célula en la forma de prolongaciones largas. En los cortes teñidos con H-E, como éste, el citoplasma de los pituicitos no puede distinguirse de las fibras nerviosas amielínicas. Las hormonas de la neurohipófisis (oxitocina y hormona antidiurética [ADH], también llamada vasopresina) se sintetizan en los núcleos hipotalámicos y a través de las fibras del tracto hipotalamohipofisario llegan a la neurohipófisis donde se almacenan en las porciones terminales expandidas de las fibras nerviosas. El producto de neurosecreción almacenado aparece como los **cuerpos de Herring** *(HB)*. En los cortes teñidos con H-E los cuerpos de Herring se ven simplemente como islotes pequeños de un material eosinófilo. Entremezclados con las fibras nerviosas hay capilares *(Cap)*.

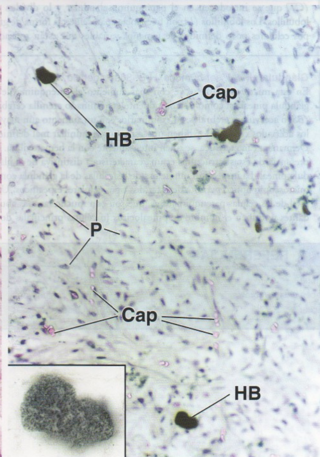
Porción nerviosa, hipófisis, ser humano, PAS/azul-negro de anilina, 250 ×; detalle 700 ×.
En esta muestra de la porción nerviosa el azul de anilina ha teñido los núcleos de los **pituicitos** *(P)*; las fibras nerviosas han captado un poco del colorante para dar un fondo azul pálido. Con esta técnica de coloración, los **cuerpos de Herring** *(HB)* aparecen como islotes negros oscuros. En el **detalle** se ve con más aumento el cuerpo de Herring cercano al borde inferior de la microfotografía. El aspecto granular del cuerpo de Herring como se ve aquí es un reflejo de la acumulación de los gránulos de secreción en las terminaciones nerviosas. También se destacan en esta muestra los capilares *(Cap)*, que son prominentes a causa de la tinción roja contrastante de los eritrocitos que hay en su interior.

REFERENCIAS

A, células acidófilas
B, células basófilas
C, células cromófobas
Cap, capilares
HB, cuerpos de Herring
P, pituicitos


A
B
Cap
A
C
B


Cap
P
HB


Cap
HB
P
Cap
HB

• LÁMINA 82 Glándula pineal

La **glándula pineal** (*cuerpo pineal, epífisis cerebral*) está situada en el encéfalo por arriba de los colículos superiores. Se origina en el neuroectodermo pero, en el adulto, tiene muy poco parecido con el tejido nervioso.

En la glándula pineal se han descrito dos tipos celulares: **células parenquimatosas** y **células neuróglicas**. La extensión completa de estas células no puede determinarse sin la aplicación de técnicas especiales. Estas técnicas mostrarían que tanto las células neuróglicas como las células parenquimatosas poseen prolongaciones y que las prolongaciones de las células parenquimatosas están expandidas en sus extremos. Las células parenquimatosas son más abundantes y en los preparados teñidos con H-E su núcleo se ve pálido. En cambio, los núcleos de las células neuróglicas son más pequeños y se tiñen con más intensidad.

Aunque la fisiología de la glándula pineal no se conoce bien, es sabido que las secreciones glandulares poseen un efecto antigonadal. Por ejemplo, se ha comunicado acerca de la presencia de hipogenitalismo en los tumores pineales compuestos sobre todo por células parenquimatosas, mientras que los tumores de células neuróglicas (en los cuales se cree que las células parenquimatosas han sido destruidas) se asocian con precocidad sexual. Además, experimentos en animales indican que la glándula pineal tiene una función neuroendocrina, la cual sirve como un intermediario que relaciona la función endocrina (en particular la función gonadal) con los ciclos de luz y oscuridad. Los estímulos luminosos externos alcanzan la glándula pineal a través de las vías ópticas que se comunican con el ganglio cervical superior. A su vez, el ganglio cervical superior envía fibras nerviosas posganglionares a la glándula pineal. El grado en el que estas observaciones en animales de laboratorio son aplicables a los seres humanos todavía no se ha esclarecido.

Estudios recientes en seres humanos indican que la glándula pineal desempeña un papel en la adaptación a los cambios bruscos de la duración diurna (como los que sufren quienes viajan en avión y atraviesan varios husos horarios) y en la regulación de las respuestas emocionales ante la corta duración de los días invernales en las zonas climáticas templadas y subárticas (trastorno afectivo estacional [SAD]).



Glándula pineal, ser humano, H-E, 180 ×.

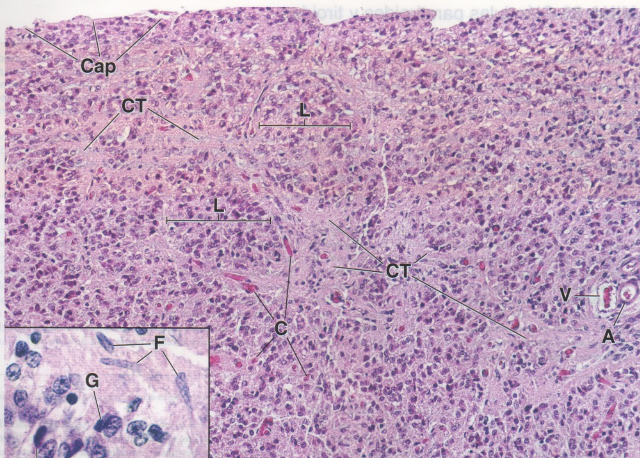
La glándula pineal está rodeada por una **cápsula** *(Cap)* muy fina formada por piamadre. Desde la cápsula parten tabiques de tejido conjuntivo *(CT)* que se introducen en el parénquima glandular y lo dividen en lobulillos. Los **lobulillos** *(L)* con frecuencia aparecen en la forma de grupos celulares poco definidos de tamaños variables que están rodeados por el tejido conjuntivo. En el tejido conjuntivo transcurren vasos sanguíneos, por lo general arterias *(A)* y venas *(V)* pequeñas. Las arterias dan origen a capilares que rodean y penetran los lobulillos para irrigar el parénquima glandular. En esta muestra e incluso con este aumento escaso, los capilares *(C)* son prominentes como consecuencia de los eritrocitos que hay en su luz.

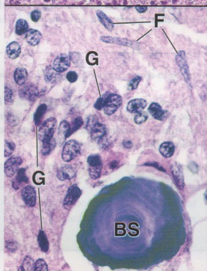
Glándula pineal, ser humano, H-E, 360 ×; detalle 700 ×.

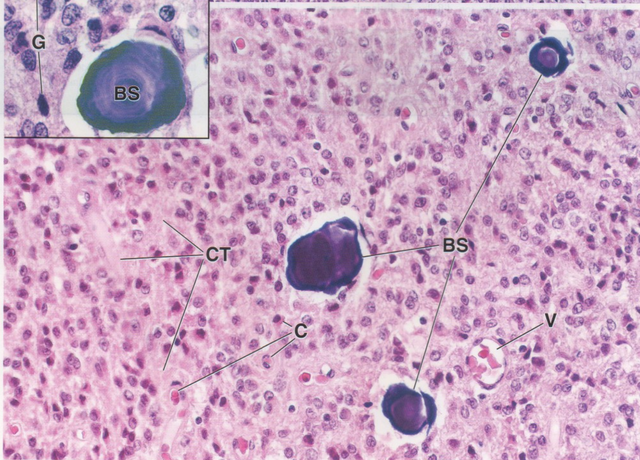
En esta microfotografía se ve con más aumento el parénquima de la glándula pineal así como un componente denominado **arenilla cerebral** *(BS)* o **acérvulos cerebrales**. Al examinarlos con un aumento aún mayor, los acérvulos cerebrales exhiben una estructura laminillar mal definida. De manera característica, se tiñen intensamente con la hematoxilina. La presencia de estas estructuras es una característica distintiva de la glándula pineal. La inspección minuciosa de las células de la glándula con el microscopio óptico permite detectar dos tipos celulares específicos. Uno es el de las células parenquimatosas, que son con mucho las más abundantes y reciben el nombre de **pinealocitos** (o células principales de la glándula pineal). Los pinealocitos son neuronas modificadas. Su núcleo es esferoidal y relativamente hipocromático a causa de la cantidad de eucromatina que contienen. El segundo tipo celular es la célula intersticial o célula neuróglica, que constituye un porcentaje relativamente pequeño del total de las células de la glándula. Su núcleo es más pequeño y más alargado que el de los pinealocitos. En el **detalle** aparecen varias **células neuróglicas** *(G)* que pueden identificarse por sus núcleos más hipercromáticos. El resto de los núcleos que se ven aquí pertenece en su mayor parte a pinealocitos. También aparecen en el **detalle** varios fibroblastos *(F)* que están dentro de un tabique conjuntivo.

REFERENCIAS

A, arteria
BS, acérvulos cerebrales
C, capilar
Cap, cápsula
CT, tejido conjuntivo
F, fibroblasto
G, célula neuróglica
L, lobulillo
V, vena


Cap
CT
L
L
CT
C
V
A


F
G
G
BS


CT
BS
C
V

• LÁMINA 83 Glándulas paratiroides y tiroides

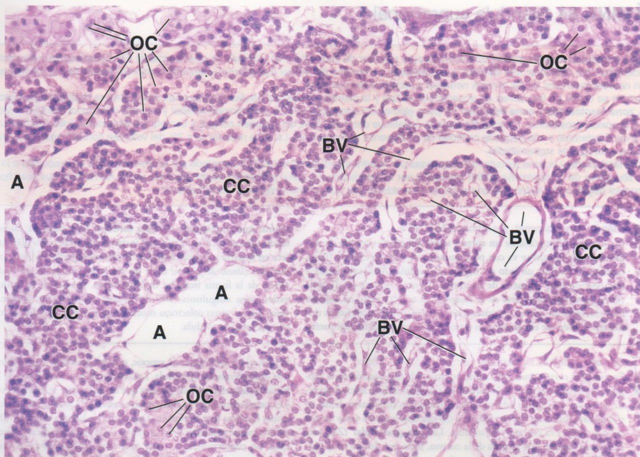
Las glándulas paratiroides suelen ser cuatro. Cada una está rodeada por una cápsula y se halla sobre la superficie posterior de la glándula tiroides o parcialmente incluida en ella. Desde la cápsula de tejido conjuntivo parten tabiques que se introducen en el parénquima glandular. Las **glándulas paratiroides** elaboran una hormona que influye sobre el metabolismo del calcio y de los huesos. La inyección de hormona paratiroidea en animales de laboratorio causa la liberación de calcio de los huesos por acción de los osteocitos (osteólisis osteocítica) y de los osteoclastos (osteólisis osteoclástica). La extirpación de las glándulas paratiroides causa una disminución rápida de la calcemia (concentración del calcio en la sangre).
La **glándula tiroides** está situada en el cuello en relación estrecha con la parte superior de la tráquea y la parte inferior de la laringe. Se compone de dos lóbulos laterales que están unidos por un istmo estrecho. El folículo, que está formado por un epitelio simple cúbico o cilíndrico bajo que rodea un espacio lleno de coloide, es la unidad funcional de la glándula tiroides. En el tejido conjuntivo que separa los folículos hay una red capilar sanguínea extensa. Este tejido conjuntivo también posee capilares linfáticos.

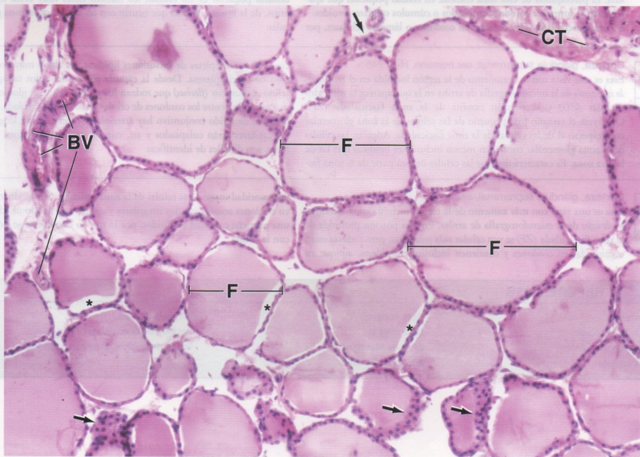
Glándula paratiroides, ser humano, H-E, 320 ×.
Como se ve aquí, los vasos sanguíneos *(BV)* de calibre mayor están asociados con los tabiques y a veces con adipocitos *(A)*. El parénquima de las glándulas paratiroides aparece en la forma de cordones o láminas de células separados por capilares y delicados tabiques de tejido conjuntivo. En los cortes de rutina teñidos con H-E se identifican dos tipos de células parenquimatosas: células principales y células oxífilas. Las **células principales** *(CC)* son más abundantes. Contienen un núcleo esferoidal rodeado por una pequeña cantidad de citoplasma. Las **células oxífilas** *(OC)* son menos abundantes y bastante más grandes que las células principales pero su núcleo es un poco más pequeño y se tiñe con más intensidad. Su citoplasma es muy eosinófilo y los límites entre las células suelen estar bien definidos. Además, las células oxífilas se organizan en grupos de tamaño variable que están dispersos en un campo de células principales mucho mayor. Incluso con poco aumento a menudo es posible identificar los cúmulos de células oxífilas porque la unidad de superficie contiene menos núcleos que una unidad de superficie comparable de células principales, como es muy obvio en esta microfotografía. Las células oxífilas aparecen hacia fines de la primera década de la vida y se tornan más abundantes alrededor de la pubertad. En las personas de más edad, la cantidad de estas células puede sufrir un aumento adicional.

Glándula tiroides, ser humano, H-E, 200 ×.
Éste es un corte histológico de la glándula tiroides. Los **folículos tiroideos** *(F)* varían un poco en cuanto a forma y tamaño y se ven muy juntos. La masa homogénea en el centro de cada folículo es el coloide. Las células tiroideas parece que formaran un anillo alrededor del coloide. Aunque las células individuales son difíciles de distinguir con este aumento, los núcleos celulares sirven como indicadores de su ubicación y su distribución.
Asociados con algunos folículos hay grupos celulares grandes. En los sitios donde los núcleos son del mismo tamaño y tienen las mismas características tintoriales puede concluirse que el corte tangencial ha incluido la pared del folículo *(flechas)* sin pasar por la luz.

REFERENCIAS

A, adipocitos
BV, vasos sanguíneos
CC, células principales
CT, tejido conjuntivo
F, folículos
OC, células oxífilas
flechas, corte tangencial de la pared folicular
asteriscos, artefacto de retracción


OC
OC
BV
A
CC
BV
CC
A
CC
A
BV
OC


CT
BV
F
F
F
*
*
*

• LÁMINA 84 Glándula suprarrenal I

Hay dos **glándulas suprarrenales**, una sobre el polo superior de cada riñón. La glándula es una mezcla de dos componentes estructurales y funcionales bien definidos: una **corteza** y una **médula**. La corteza deriva del mesodermo y secreta *hormonas esteroides*; la médula es de origen neuroectodérmico de las crestas neurales y secreta *catecolaminas*.

La corteza se divide en tres zonas de acuerdo con el tipo y la distribución de sus células parenquimatosas. Éstas se designan **zona glomerular, zona fasciculada** y **zona reticular**. La zona glomerular constituye el 15% del volumen cortical y secreta *mineralocorticoides* (*aldosterona* y *desoxicorticosterona*). La zona fasciculada constituye cerca del 80% del volumen cortical y secreta los *glucocorticoides* (*cortisol, cortisona* y *corticosterona*) y una pequeña cantidad de andrógenos suprarrenales. La zona reticular (5 a 7% del volumen cortical) produce la mayoría de los andrógenos suprarrenales.

La zona fasciculada y la zona reticular son reguladas por la *adrenocorticotrofina* (ACTH) secretada por la adenohipófisis en respuesta a la *hormona liberadora de corticotrofina* (CRH) producida por el hipotálamo. La zona glomerular no es regulada por la ACTH sino que está bajo el retrocontrol negativo del *sistema renina-angiotensina-aldosterona* que también regula la tensión arterial.

Glándula suprarrenal, ser humano, H-E, 45 ×.
En esta microfotografía de un corte a través del espesor parcial de una glándula suprarrenal se ve con poco aumento la cápsula externa *(Cap)*, la **corteza** *(Cort)* de un lado del órgano, la **médula** *(Med)* subyacente y una porción muy pequeña de la corteza del otro lado de la glándula *(Cort, parte inferior central de la imagen)*. La corteza tiene un aspecto muy diferente en cuanto a organización estructural y características tintoriales. Obsérvese el aspecto más claro de la porción interna del parénquima, que corresponde al tejido medular. Una pequeña cantidad de tejido adiposo *(AT)* en el cual está incluida parcialmente la glándula aparece en la parte superior central de la microfotografía. El límite corticomedular *(líneas de puntos)* tiene un contorno ondulado, lo cual es un reflejo de la forma irregular de la glándula. Dentro de la médula hay varios vasos sanguíneos *(BV)* de tamaño relativamente grande. Estos vasos son las venas colectoras medulosuprarrenales, que drenan tanto la corteza como la médula.

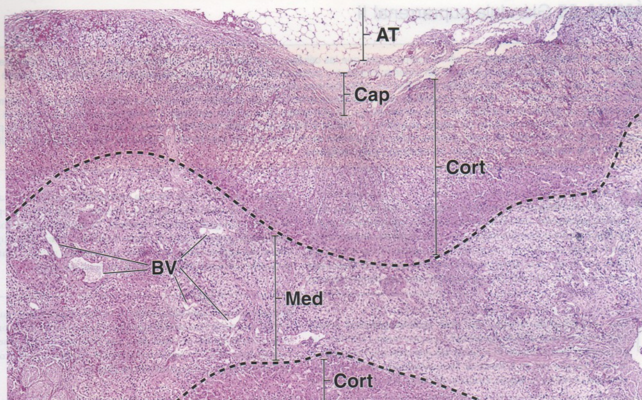
Corteza, glándula suprarrenal, ser humano, H-E, 180 ×.
Esta imagen corresponde a un aumento mayor de una porción de la cápsula y de todo el espesor de la **corteza** de una región de la microfotografía de arriba. La cápsula está compuesta por tejido conjuntivo denso en el que transcurren las arterias mayores *(A)* que dan origen a vasos menores que irrigan la corteza y la médula. La **zona glomerular** *(ZG)* está situada en la parte más externa de la corteza, justo por debajo de la cápsula. El parénquima de esta zona consiste en células pequeñas que aparecen en la forma de cordones arqueados o cúmulos celulares ovoides.
La **zona fasciculada** *(ZF)* consiste en cordones o láminas celulares, por lo general de dos células de espesor, que adoptan una disposición radial y se extienden hacia la médula. Las células de la parte externa de la zona fasciculada suelen ser más grandes que las de la parte interna de esta zona y es característico que se tiñan poco a causa de la gran cantidad de inclusiones lipídicas que contienen. Las células de la **zona reticular** *(ZR)* son relativamente pequeñas y tienen pocas inclusiones lipídicas o carecen de ellas. En consecuencia, se tiñen muy bien con la eosina. A causa del tamaño pequeño de las células, los núcleos están muy cerca unos de otros, de la misma manera que ocurre con las células de la zona glomerular.

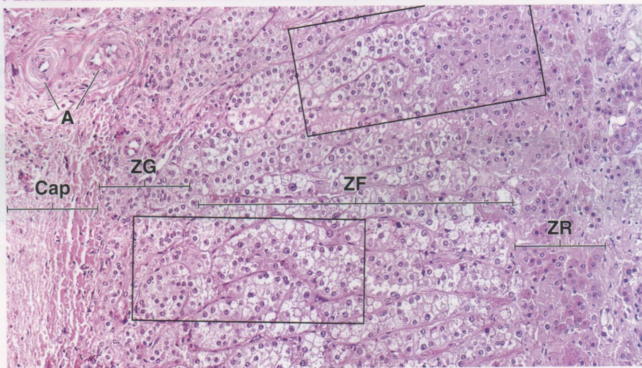
Corteza, glándula suprarrenal, ser humano, H-E, 245 ×.
Ésta es una vista con más aumento de la región incluida en el *rectángulo izquierdo* de la microfotografía de arriba en la que aparece la **zona glomerular** *(ZG)* y la porción externa de la **zona fasciculada** *(ZF)*. Obsérvese el tamaño más pequeño de las células de la zona glomerular con respecto al de las células de la zona fasciculada. Además, las células de la zona glomerular contienen menos inclusiones lipídicas que las de la otra zona. Es característico que las células de esta parte de la zona fasciculada estén repletas de inclusiones lipídicas, de ahí la muy poca tinción de su citoplasma. Desde la cápsula parten delicados tabiques de tejido conjuntivo *(flechas)* que rodean los grupos celulares glomerulares y se extienden entre los cordones de células de la zona fasciculada. En los tabiques de tejido conjuntivo hay arteriolas y capilares. Por lo general, los capilares están colapsados y así, cuando no hay eritrocitos en sus luces, son difíciles de identificar.

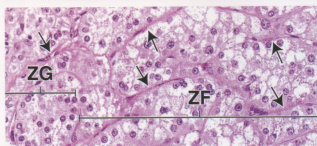
Corteza, glándula suprarrenal, ser humano, H-E, 245 ×.
Ésta es una vista con más aumento de la región incluida en el *rectángulo derecho* de la microfotografía de arriba. En esta porción profunda de la **zona fasciculada** *(ZF)* se ven células más pequeñas, pero todavía están organizadas en cordones y contienen inclusiones lipídicas, aunque en una cantidad menor. Las células de la **zona reticular** *(ZR)* se distribuyen en cordones anastomosados irregulares y contienen cuando mucho sólo una pequeña cantidad de lípidos, por lo que su citoplasma se tiñe bien con la eosina.

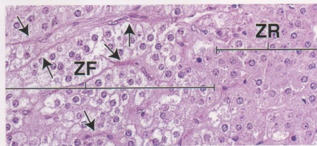
REFERENCIAS

A, arterias
AT, tejido adiposo
BV, vasos sanguíneos
Cap, cápsula
Cort, corteza
Med, médula
ZF, zona fasciculada
ZG, zona glomerular
ZR, zona reticular
flechas, tabiques de tejido conjuntivo
líneas de puntos, límite corticomedular


AT
Cap
Cort
BV
Med
Cort


A
ZG
Cap
ZF
ZR

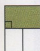

ZG
ZF


ZR
ZF

• LÁMINA 85 Glándula suprarrenal II

Las células de la **médula suprarrenal** tienen el mismo origen que las células posganglionares del sistema nervioso simpático. Están inervadas directamente por células preganglionares del sistema simpático y pueden considerarse células posganglionares modificadas que se han especializado para la secreción. Estas células producen las catecolaminas *adrenalina* y *noradrenalina.*

La médula suprarrenal recibe su irrigación a través de dos vías: desde arteriolas que atraviesan la corteza y desde capilares que continúan desde la corteza, un tipo de circulación portal. En consecuencia, un porcentaje de la sangre que llega a la médula contiene secreciones corticales que regulan la función medular. La sangre abandona la médula a través de la vena medulosuprarrenal central. Su estructura es poco habitual porque la túnica media del vaso contiene haces prominentes de músculo liso de orientación longitudinal, cuya contracción facilita la salida rápida de la sangre cuando se liberan las catecolaminas medulares.



Médula, glándula suprarrenal, ser humano, H-E, 175 ×; detalle 250 ×.
En esta microfotografía de mediano aumento se ven las células de la **médula suprarrenal**. Las células medulares están organizadas en grupos ovoides y cordones anastomosados cortos. El citoplasma de estas células puede teñirse con diferente intensidad. El de algunas células se tiñe muy poco, por lo que éstas aparecen claras, mientras que el de otras capta bien la eosina. En esta microfotografía puede verse una parte de la pared (la túnica media *[TM]*) de una vena medulosuprarrenal central. La índole de las venas medulosuprarrenales centrales se describe en el epígrafe de la microfotografía inferior izquierda. El **detalle** muestra con más aumento los grupos ovoides de células medulares. Entre estos grupos de células hay capilares *(Cap)* que, como en la corteza, pueden identificarse cuando contienen eritrocitos en su luz, igual que aquí.



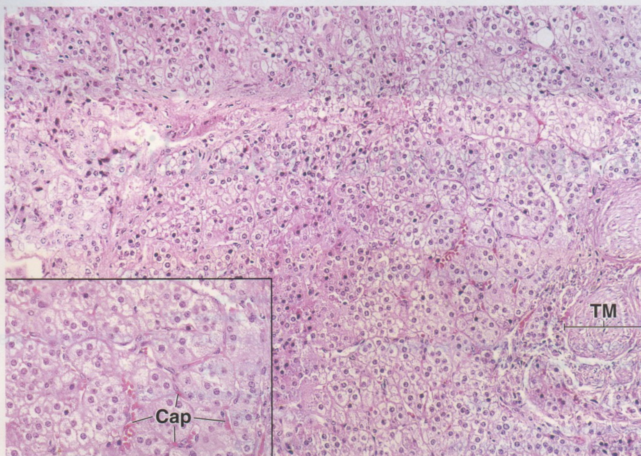
Médula, glándula suprarrenal, ser humano, H-E, 125 ×.
Esta microfotografía muestra una **vena medulosuprarrenal central** *(AMV)* que drena la médula suprarrenal. La túnica media *(TM)* tiene un gran espesor poco habitual. El músculo liso que constituye esta parte de la pared vascular está en la forma de haces distribuidos en sentido longitudinal, o sea en la misma dirección del vaso. Por consiguiente, el músculo que se ve aquí está cortado en sentido transversal, al igual que la vena. Aunque la vena medulosuprarrenal central ocupa la mayor parte de la microfotografía, en varios sitios a su alrededor pueden verse **células medulares** *(MC)*. La región incluida en el *rectángulo* aparece con más aumento en la microfotografía inferior derecha.

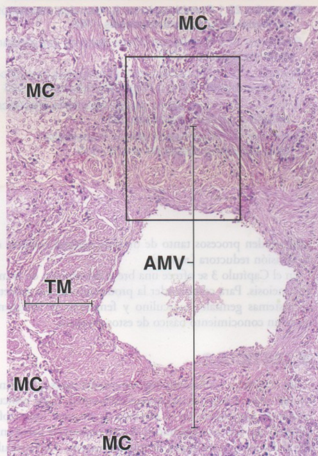


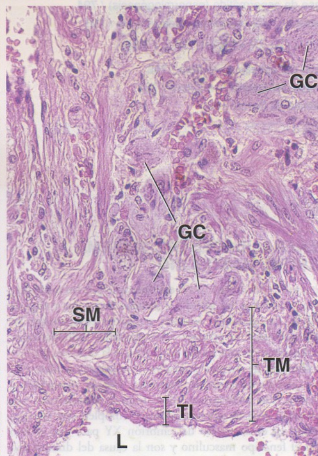
Vena medulosuprarrenal central, glándula suprarrenal, ser humano, H-E, 350 ×.
En esta vista con más aumento del *rectángulo* de la microfotografía inferior izquierda aparece parte de la luz *(L)* de la **vena medulosuprarrenal central** *(AMV)* en la parte inferior de la imagen. La túnica íntima *(TI)* del vaso es relativamente delgada pero puede contener una cantidad variable de tejido conjuntivo. Aquí se ve bien que el músculo liso *(SM)* de la túnica media *(TM)* está organizado en haces y aparece cortado en sentido transversal. En esta vena no hay una túnica adventicia bien definida. En lugar de ello, su tejido conjuntivo se mezcla imperceptiblemente con las estructuras circundantes. Cerca de la pared de la vena medulosuprarrenal central a menudo hay **células ganglionares** *(GC)*, que son células grandes provistas de un citoplasma moderadamente basófilo. A causa del gran tamaño de la célula, el núcleo con frecuencia no aparece en el corte y sólo se ve el citoplasma celular.

REFERENCIAS

AMV, vena medulosuprarrenal central
Cap, capilar
GC, células ganglionares
L, luz de una vena medulosuprarrenal central
MC, células medulares
SM, músculo liso
TI, túnica íntima
TM, túnica media


TM
Cap


MC
MC
AMV
TM
MC
MC


GC
GC
SM
TM
TI
L

capítulo • 22

Sistema genital masculino

GENERALIDADES DEL SISTEMA GENITAL MASCULINO

El **sistema genital masculino** está formado por los testículos, las vías espermáticas, las glándulas sexuales accesorias y el pene (Fig. 22.1). Las glándulas sexuales accesorias comprenden las vesículas seminales, la próstata y las glándulas bulbouretrales. Las dos funciones primarias del testículo son la **espermatogénesis** (producción de *gametos masculinos* o espermatozoides) y la **esteroidogénesis** (síntesis de *hormonas sexuales masculinas* o andrógenos). Los andrógenos, sobre todo la testosterona, son indispensables para la espermatogénesis, cumplen una función importante en el desarrollo del embrión XY para que el feto adquiera el fenotipo masculino y son la causa del dimorfismo sexual (características físicas y psicológicas masculinas). Los fenómenos de división celular durante la producción de los gametos masculinos, al igual que de los femeninos (los óvulos), comprenden procesos tanto de división normal (*mitosis*) como de división reductora (*meiosis*).

En el Capítulo 3 se ofrece una breve descripción de la mitosis y la meiosis. Para comprender la producción de los gametos en los sistemas genitales masculino y femenino es indispensable tener un conocimiento básico de estos procesos.

TESTÍCULO

Los **testículos** adultos son órganos ovoides pares que están dentro del **escroto** fuera de la cavidad abdominal. Cada testículo se encuentra suspendido en el extremo de un saco musculofascial alargado que está en continuidad con las capas de la pared anterior del abdomen y se proyecta dentro del escroto. Los testículos se hallan conectados con los cordones espermáticos y están adheridos al escroto por los ligamentos escrotales, que son restos del *gubernaculum testis* (véase más adelante).

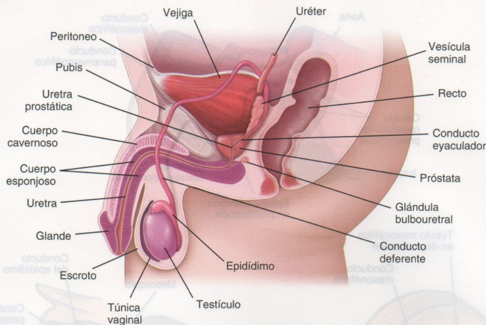


FIGURA 22.1 • **Diagrama esquemático de los componentes del sistema genital masculino.** Las estructuras de la línea media se representan en corte sagital; las estructuras parasagitales se ven intactas y comprenden testículo, epidídimo, conducto deferente y vesícula seminal.

Determinación del sexo y desarrollo del testículo

La diferenciación de género se logra a través de una cascada de activaciones de genes.

El **sexo genético** queda determinado en la fecundación por la presencia o la ausencia del cromosoma Y. Sin embargo, los testículos no se forman hasta la séptima semana del desarrollo. El **sexo gonadal** es determinado por el **gen SRY**, que se halla situado en la **región determinante sexual** del brazo corto del cromosoma Y. La expresión del gen SRY en la embriogénesis inicial es responsable de la **determinación del sexo**.

La información genética codificada en cromosoma Y por sí sola no es suficiente para guiar el desarrollo complejo de las gónadas masculinas. En cambio, el gen SRY opera como un *interruptor maestro* que controla una cascada de varias activaciones génicas en los autosomas 9, 11, 17 y 19 y en el cromosoma X. Un factor de transcripción denominado **factor determinante testicular (TDF)**, codificado por el gen SRY, posee un dominio molecular que se fija a una región específica del DNA y altera su estructura. El DNA afectado forma un asa que permite la unión de otros factores de transcripción. Éstos a su vez determinan la expresión de otros genes que inician la formación no sólo de los testículos sino también de otros órganos sexuales masculinos. Varios otros genes se expresan más o menos al mismo tiempo que el gen SRY, a saber:

- **Gen WT-1**, que se necesita para el desarrollo del sistema urogenital y para la regulación de la transcripción de SRY. **En los niños con tumor de Wilms familiar y en los niños con malformaciones genitourinarias acompañantes se comprueban mutaciones del gen WT-1.**
- **Gen SOX-9**, que en las crestas genitales activa al **gen AMH**, el cual es responsable de la síntesis del factor inhibidor mülleriano. La mutación de SOX-9 se vincula con una inversión del sexo de un varón (46, XY).
- **Gen SF-1** (gen del factor esteroidogénico 1), que regula la expresión de varios genes esteroidogénicos.
- **Gen DAX-1**, que codifica el receptor nuclear DAX-1. **La activación de este receptor suprime el gen SRY durante la diferenciación sexual gonadal y su mutación causa hipoplasia suprarrenal congénita.**

Los testículos se desarrollan en la pared posterior del abdomen y luego descienden hasta el escroto.

Los **testículos** se desarrollan retroperitonealmente en asociación estrecha con el sistema urinario en la pared posterior de la cavidad abdominal. Los testículos, al igual que los ovarios, tienen tres orígenes:

- **Mesodermo intermedio** que forma las crestas urogenitales en la pared abdominal posterior y da origen a las células de Leydig (células intersticiales) y a las células mioides (células contráctiles peritubulares).
- **Epitelio mesodérmico (mesotelio celómico)** que tapiza las crestas urogenitales y da origen a las células de Sertoli.
- **Células germinativas primordiales** que migran desde el saco vitelino hacia las gónadas en desarrollo, donde se dividen y se diferencian en espermatogonios.

La migración de las células germinativas primordiales hasta el sitio de formación de las gónadas induce la proliferación de las células mesodérmicas de las crestas urogenitales y las células del mesotelio celómico para que se desarrollen los **cordones sexuales primitivos**. En esta etapa estos cordones consisten en células germinativas primordiales, células precursoras de las células de Sertoli y una capa circundante de células mioides. Más tarde los cordones sexuales primitivos se diferencian en los **cordones testiculares** que dan origen a los túbulos seminíferos, los túbulos rectos y la red testicular (Fig. 22.2).

En la primera etapa del desarrollo los testículos aparecen en la pared abdominal posterior como primordios indiferenciados deri-

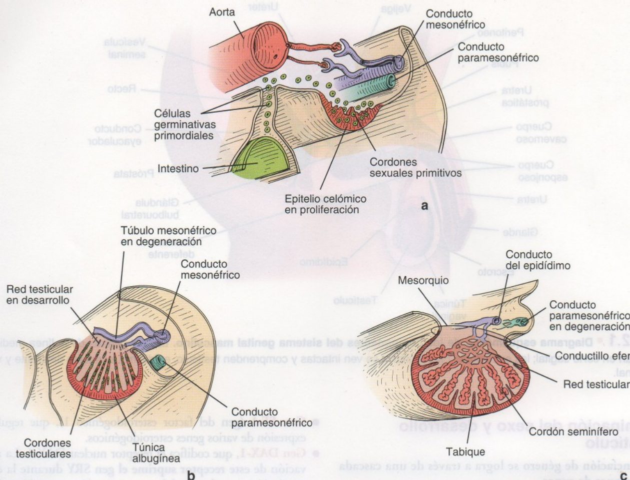


FIGURA 22.2 • Diagrama esquemático de las etapas del desarrollo testicular. a. En este diagrama se muestra un embrión de 5 semanas en la etapa de gónadas indiferentes. Las crestas gonadales que son visibles en la pared abdominal posterior están siendo infiltradas por células germinativas primordiales (*en verde*) que migran desde el saco vitelino. La mayor parte de la gónada en desarrollo está formada por mesénquima derivado del epitelio celómico. Las células germinativas primordiales se incorporan en los cordones sexuales primitivos. **b.** En una etapa ulterior, bajo la influencia hormonal del factor determinante testicular (TDF), la gónada embrionaria inicia la producción de testosterona. A esto le sigue la diferenciación de los cordones sexuales primitivos en cordones testiculares. Al mismo tiempo, la gónada produce factor inhibidor mülleriano (MIF) que causa la involución del conducto paramesonéfrico y de las estructuras derivadas de él. Obsérvese que los túbulos excretores mesonéfricos entran en contacto estrecho con la red testicular en desarrollo. **c.** Etapas finales del desarrollo testicular. La túnica albugínea que rodea el testículo contribuye a la formación de los tabiques testiculares. La red testicular se comunica con los cordones seminíferos y con la vía espermática que se desarrolla a partir del conducto de Wolff y los túbulos excretores mesonéfricos.

vados de las **crestas urogenitales** que son idénticos en ambos sexos. Durante esta **etapa indiferente** el embrión tiene la potencialidad de convertirse en un varón o una mujer. Sin embargo, la expresión del gen SRY (exclusivamente en las células precursoras de las células de Sertoli) orquesta el desarrollo masculino del embrión. Al principio de la embriogénesis masculina el mesénquima que separa los cordones testiculares da origen a **células (intersticiales) de Leydig** que producen **testosterona** para estimular el desarrollo del primordio indiferente en un testículo. Además, la testosterona causa la proliferación y la diferenciación de los conductos mesonéfricos (de Wolff) de los que derivan las vías espermáticas. También en esta etapa inicial las **células (sustentaculares) de Sertoli** que se desarrollan dentro de los cordones testiculares producen otra sustancia hormonal importante llamada **factor inhibidor mülleriano (MIF)**. La estructura molecular del MIF es similar a la del factor de crecimiento transformador β (TGF-β). Es una glucoproteína grande que inhibe la división celular de los conductos paramesonéfricos (de Müller), lo cual a su vez inhibe el desarrollo de los órganos genitales femeninos (Fig. 22.3).

El desarrollo y la diferenciación de los genitales externos (también a partir de la etapa sexual indiferente) ocurren al mismo tiempo y se deben a la acción de la **dihidrotestosterona (DHT)**, un producto de la conversión de la testosterona por la 5α-reductasa. Si no hay DHT, sin importar el sexo genético o gonadal, los genitales externos seguirán el modelo femenino. La aparición de testosterona, MIF y DHT en el embrión masculino en desarrollo determina su **sexo hormonal** (Recuadro 22.1).

Más o menos en la vigésimo sexta semana de la gestación los testículos descienden desde el abdomen hacia el escroto. Esta migración testicular está dada por el crecimiento diferencial de la cavidad abdominal combinado con la acción de la testosterona que causa el acortamiento del **gubernaculum testis**, el cual es un ligamento sensible a la testosterona que conecta el polo inferior de cada testículo con los pliegues escrotales. Los testículos descienden hacia el

escroto a través del conducto inguinal, una comunicación estrecha entre la cavidad abdominal y el interior de las bolsas. Durante su descenso los testículos llevan consigo sus vasos sanguíneos y linfáticos, sus nervios y su vía espermática principal, el conducto deferente. El descenso testicular a veces está obstruido y esto conduce a la patología conocida como **criptorquidia** o testículo no descendido. Este trastorno es común (30%) en los neonatos prematuros y en alrededor del 1% de los neonatos de término. La criptorquidia puede inducir alteraciones histológicas irreversibles en el testículo y aumenta el riesgo de padecer cáncer testicular. En consecuencia, un testículo no descendido necesita corrección quirúrgica. La **orquiopexia** (fijación del testículo no descendido dentro del saco escrotal) debe realizarse de preferencia antes de que las alteraciones histológicas se tornen irreversibles alrededor de los 2 años de edad.

La espermatogénesis necesita que los testículos se mantengan por debajo de la temperatura corporal normal.

Conforme los **testículos descienden** de la cavidad abdominal hacia el escroto llevan consigo vasos sanguíneos, vasos linfáticos, nervios autónomos y una extensión del peritoneo abdominal llamada **túnica vaginal**, que cubre su superficie anterolateral. Dentro de las bolsas la temperatura de los testículos es 2 a 3 °C más baja que la temperatura corporal. Esta temperatura más baja es indispensable para la espermatogénesis pero no es necesaria para la producción hormonal (esteroidogénesis), que puede ocurrir a la temperatura corporal normal. Si los testículos se mantienen a temperaturas más altas (p. ej., a causa de fiebre) o si no descienden al escroto, entonces no se producen espermatozoides.

Cada testículo recibe sangre a través de la **arteria testicular**, una rama directa de la aorta abdominal. Esta arteria describe un trayecto muy tortuoso cerca del testículo, donde está rodeada por el **plexo venoso pampiniforme** que transporta la sangre desde los testículos hacia las venas abdominales. Esta distribución permite el intercambio de calor entre los vasos sanguíneos y contribuye a mantener los testículos a una temperatura más baja. La sangre venosa más fresca proveniente del testículo enfría un poco la sangre arterial antes de que entre en el órgano por un **mecanismo de contracorriente intercambiador de calor**. Además, el **músculo cremáster**, cuyas fibras derivan del músculo oblicuo interno del abdomen ubicado en la pared abdominal anterior, responde a los cambios de la temperatura ambiental. Su contracción acerca los testículos a la pared abdominal, mientras que su relajación los desciende dentro del escroto. Las temperaturas frías también causan la contracción de una lámina delgada de músculo liso (**músculo dartos**) en la fascia superficial de las bolsas. La contracción del músculo dartos arruga el escroto cuando hace frío para contribuir a regular la pérdida de calor (Recuadro 22.2).

Estructura del testículo

Los testículos tienen una cápsula de tejido conjuntivo de gran espesor llamada túnica albugínea.

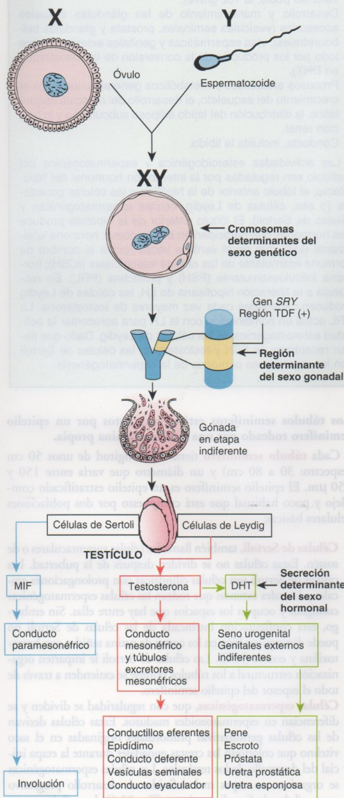


FIGURA 22.3 • Diagrama esquemático del desarrollo del sexo masculino y de la influencia hormonal en el desarrollo de los órganos genitales. Este diagrama ilustra tres niveles en los cuales se determina el sexo del embrión en desarrollo. El sexo genético se determina en el momento de la fecundación; el sexo gonadal es determinado por la activación del gen *SRY* ubicado en el brazo corto del cromosoma Y, mientras que el sexo hormonal lo determina una hormona secretada por la gónada en desarrollo. En el diagrama se muestra la influencia del factor inhibidor mülleriano (*MIF*), la testosterona y la dihidrotestosterona (*DHT*) sobre el desarrollo de las estructuras.

• RECUADRO 22.1 Consideraciones funcionales: regulación hormonal de la espermatogénesis

La función testicular normal depende de hormonas que actúan por mecanismos endocrinos y paracrinos. La función endocrina del testículo está a cargo de la población de células de Leydig que sintetizan y secretan el andrógeno circulante principal: la **testosterona**. Casi toda la testosterona es producida por el testículo; menos del 5% proviene de las glándulas suprarrenales. Se calcula que en los seres humanos la población total de células de Leydig produce unos 7 mg de testosterona por día. Conforme abandona las células de Leydig, la testosterona se introduce en los capilares sanguíneos y linfáticos y atraviesa el tejido peritubular para alcanzar el epitelio seminífero.

Para la proliferación y la diferenciación de las células espermatogénicas se necesitan concentraciones locales elevadas de testosterona (se calcula que son 200 veces más altas que las concentraciones de la hormona circulante). Las concentraciones testiculares elevadas de testosterona pueden ser reducidas en forma significativa por retrocontrol negativo de la hormona exógena. La investigación exhaustiva en este campo se concentra en el desarrollo de un prototipo de fármaco anticonceptivo masculino basado en la testosterona. En los estudios clínicos iniciales se ha comprobado que estos fármacos causan una disminución significativa de la concentración testicular de testosterona y la inhibición de la espermatogénesis. Luego de suspender el uso del anticonceptivo se restaura la espermatogénesis. Sin embargo, en algunas personas este tipo de anticonceptivo no es eficaz y no produce la supresión espermatogénica.

La concentración periférica de testosterona influye sobre los fenómenos siguientes:

- Diferenciación del sistema nervioso central (SNC) y del sistema genital (gónadas y vías espermáticas).
- Desarrollo y mantenimiento de las características sexuales secundarias (como la barba, la distribución masculina del vello del pubis, la voz grave).
- Desarrollo y mantenimiento de las glándulas sexuales accesorias (vesículas seminales, próstata y glándulas bulbouretrales), vías espermáticas y genitales externos (sobre todo por los productos de la conversión de la testosterona en DHT).
- Procesos anabólicos y metabólicos generales, incluidos el crecimiento del esqueleto, el desarrollo del músculo esquelético, la distribución del tejido adiposo subcutáneo y la función renal.
- Conducta, incluida la libido.

Las actividades esteroidogénica y espermatogénica del testículo son reguladas por la interacción hormonal del hipotálamo, el lóbulo anterior de la hipófisis y las células gonadales (o sea, células de Leydig, células espermatogénicas y células de Sertoli). El lóbulo anterior de la hipófisis produce tres hormonas que participan en este proceso: hormona luteinizante (LH), que en el varón a veces recibe el nombre de hormona estimulante de las células intersticiales (ICSH); hormona foliculoestimulante (FSH) y prolactina (PRL). En respuesta a la liberación hipofisaria de LH, las células de Leydig producen cantidades cada vez mayores de testosterona. La PRL actúa en combinación con la LH para acrecentar la actividad esteroidogénica de las células de Leydig. Dado que tienen receptores de FSH y testosterona, las células de Sertoli son los reguladores primarios de la espermatogénesis.

Una cápsula muy gruesa de tejido conjuntivo denso, llamada **túnica albugínea**, cubre cada testículo (Fig. 22.4). La parte interna de esta cápsula, la **túnica vasculosa**, es una lámina de tejido conjuntivo laxo que contiene vasos sanguíneos. Cada testículo está dividido en alrededor de 250 lobulillos por **tabiques incompletos de tejido conjuntivo** que se proyectan desde la cápsula. A lo largo de la superficie posterior del testículo, la túnica albugínea aumenta su espesor y se mete dentro del órgano para formar el **mediastino testicular**. Los vasos sanguíneos, los vasos linfáticos y la vía espermática atraviesan el mediastino testicular al entrar o al salir del testículo.

Cada lobulillo está compuesto por varios túbulos seminíferos muy contorneados.

Cada lobulillo testicular consiste en 1 a 4 **túbulos seminíferos** en los que se producen los espermatozoides y una estroma de tejido conjuntivo en la que hay **células intersticiales de Leydig** (Fig. 22.5). Cada túbulo dentro del lobulillo describe un asa, está muy contorneado a causa de su longitud considerable y se pliega sobre sí mismo. Los extremos del asa están cerca del **mediastino testicular**, donde adoptan un curso recto que se extiende por una distancia corta. Este segmento del túbulo seminífero recibe el nombre de **túbulo recto**. Se continúa con la **red testicular** o **red de Haller**, que es un sistema de conductos anastomosados dentro del mediastino.

Los túbulos seminíferos están compuestos por un epitelio seminífero rodeado por una túnica o lámina propia.

Cada **túbulo seminífero** tiene una longitud de unos 50 cm (espectro: 30 a 80 cm) y un diámetro que varía entre 150 y 250 µm. El epitelio seminífero es un epitelio estratificado complejo y poco habitual que está compuesto por dos poblaciones celulares básicas:

- **Células de Sertoli**, también llamadas células sustentaculares o de sostén. Estas células no se dividen después de la pubertad. Las células de Sertoli son células cilíndricas con prolongaciones apicales y laterales extensas que rodean las células espermatogénicas contiguas y ocupan los espacios que hay entre ellas. Sin embargo, esta configuración intrincada de las células de Sertoli no puede distinguirse bien en los cortes de rutina teñidos con hematoxilina y eosina (H-E). Las células de Sertoli le imparten organización estructural a los túbulos porque se extienden a través de todo el espesor del epitelio seminífero.
- **Células espermatogénicas**, que con regularidad se dividen y se diferencian en espermatozoides maduros. Estas células derivan de las células germinativas primordiales originadas en el saco vitelino que colonizan las crestas gonadales durante la etapa inicial del desarrollo de los testículos. Las células espermatogénicas se organizan en capas mal definidas de desarrollo progresivo entre células de Sertoli contiguas (Fig. 22.6). Las células esper-

• RECUADRO 22.2 Correlación clínica: factores que afectan la espermatogénesis

Las **células espermatogénicas** son muy sensibles a los agentes nocivos. Luego de la exposición a estos agentes es fácil detectar alteraciones degenerativas como la apoptosis, la exfoliación prematura de las células o la formación de células gigantes multinucleadas. Entre los factores que afectan negativamente la espermatogénesis pueden mencionarse los siguientes:

- **Deficiencias nutricionales.** Se sabe que las dietas deficientes alteran la espermatogénesis. Se ha comprobado que las vitaminas, las coenzimas y los oligoelementos (p. ej., vitaminas A, B_{12}, C y E, β-carotenos, cinc y selenio) afectan la formación de los espermatozoides.
- **Factores ambientales/estilo de vida.** Un estudio reciente realizado en Dinamarca comparó los recuentos de espermatozoides en dos grupos de varones jóvenes de poblaciones rural y urbana. En los varones del grupo rural el promedio de los valores del recuento de espermatozoides fue más alto (24%) en comparación con el grupo urbano.
- **Trastornos del desarrollo embrionario.** Se ha comprobado que la criptorquidia, las hipospadias y factores como el peso bajo al nacer son factores de riesgo importantes para el cáncer testicular asociado con una disminución de la calidad del semen y una reducción de la fertilidad.
- **Enfermedades sistémicas** o **infecciones locales.** Las infecciones que afectan los testículos (orquitis) pueden tener un efecto sobre la espermatogénesis. Los trastornos sistémicos que pueden alterar la espermatogénesis comprenden la fiebre, las nefropatías, las infecciones por HIV y otros virus y las enfermedades metabólicas.
- **Temperatura testicular elevada.** Un estilo de vida sedentario puede alterar la capacidad para mantener la temperatura baja de los testículos en las bolsas. La temperatura escrotal más alta que el promedio se ha vinculado con una deficiencia en la espermatogénesis.
- **Hormonas esteroides y fármacos relacionados.** La exposición a estrógenos sintéticos (dietilestilbestrol) y a otros esteroides sexuales puede ejercer un retrocontrol negativo sobre la secreción de FSH, con la consiguiente reducción de la espermatogénesis. La exposición prenatal a los estrógenos puede inhibir en potencia la secreción de las gonadotrofinas fetales y la proliferación de las células de Sertoli.
- **Agentes tóxicos.** Los agentes mutágenos, los antimetabolitos y algunos pesticidas (p. ej., dibromocloropropano [DBCP]) pueden afectar drásticamente la espermatogénesis y la producción de espermatozoides normales. El DBPC es un nematocida que todavía se usa en algunos países en desarrollo. En los seres humanos se ha comprobado que la exposición causa una disminución importante del recuento de espermatozoides e infertilidad. Otros agentes que pueden afectar la fertilidad comprenden sustancias químicas en los plásticos (p. ej., ftalatos), pesticidas (p. ej., DDT), productos de la combustión (p. ej., dioxinas), bifenilos policlorados (PCB), etcétera. La mayor parte de estos productos químicos tienen propiedades estrogénicas muy débiles y pueden afectar la fertilidad. La toxicidad directa para los espermatogonios está vinculada con cambios en la calidad de los espermatozoides.
- **Radiación ionizante y agentes alquilantes.** Se ha comprobado que el gas mostaza nitrogenada y la procarbazina ejercen efectos tóxicos sobre los espermatogonios. La ***radiación electromagnética*** y las ***microondas*** también afectan la cantidad y la motilidad de los espermatozoides.

Las células en proliferación son particularmente sensibles a los agentes mutágenos y a la carencia de metabolitos esenciales. En consecuencia, las células de Sertoli (que no sufren divisiones), las células de Leydig y las células madre de reserva (que tienen una actividad mitótica baja) son mucho menos vulnerables que las células espermatogénicas en diferenciación, las cuales se dividen activamente.

matogénicas más inmaduras, llamadas **espermatogonios**, están apoyadas sobre la lámina basal. Las células más maduras, llamadas **espermátides**, están adheridas a la porción apical de la célula de Sertoli en contacto con la luz del túbulo.

La **túnica (lámina) propia**, también llamada *tejido peritubular*, es un tejido conjuntivo multiestratificado que carece de fibroblastos típicos. En los seres humanos está compuesta por tres a cinco capas de **células mioides** (células peritubulares contráctiles) y fibrillas colágenas ubicadas por fuera de la lámina basal del epitelio seminífero (véase la Fig. 22.6). En el nivel ultraestructural las células mioides exhiben características asociadas con las células musculares lisas, a saber: una lámina basal y gran cantidad de filamentos de actina. También tienen un retículo endoplasmático rugoso (RER) abundante, lo cual es un reflejo de su papel en la síntesis de colágeno dado que no hay fibroblastos típicos. Las contracciones rítmicas de las células mioides crean ondas peristálticas que contribuyen a mover los espermatozoides y el líquido testicular a lo largo de los túbulos seminíferos hacia las vías espermáticas. Por fuera de la capa mioide hay vasos sanguíneos y una vasculatura linfática extensa, así como células de Leydig.

Como una consecuencia normal del envejecimiento, la túnica propia aumenta de espesor. Este engrosamiento se acompaña de una disminución del ritmo de producción de espermatozoides y una reducción general del tamaño de los túbulos seminíferos. El engrosamiento excesivo de la túnica propia en la juventud se asocia con infertilidad.

Células de Leydig

Las **células de Leydig (células intersticiales)** son células poliédricas grandes y eosinófilas que de manera característica contienen inclusiones lipídicas (Fig. 22.7). Con frecuencia también tienen pigmento lipofuscínico y cristales citoplasmáticos bastoniformes distintivos llamados **cristales de Reinke** (Fig. 22.8). En los preparados histológicos de rutina estos cristales son refráctiles y miden alrededor de 3 × 20 µm. Aunque su índole y su función exactas siguen sin conocerse, es probable que sean un producto proteico de la célula.

Al igual que otras células secretoras de esteroides, las células de Leydig tienen un retículo endoplasmático liso (REL) complejo que es la causa de su eosinofilia (véase la Fig. 22.7). Las enzimas nece-

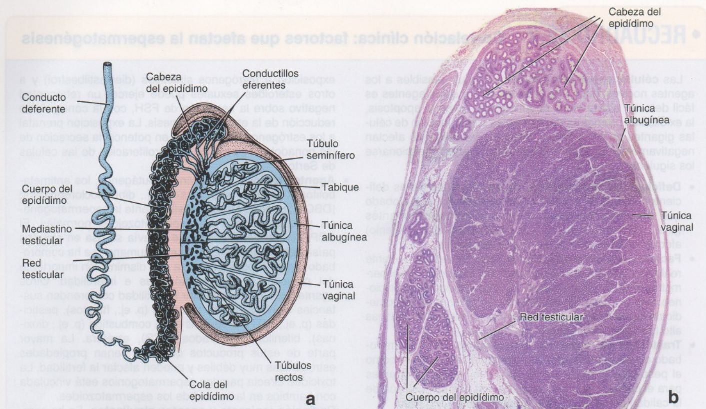


FIGURA 22.4 • Corte sagital del testículo humano. a. Este diagrama esquemático muestra un corte sagital del testículo humano. También aparece el sistema canalicular genital formado por los túbulos rectos, la red testicular, los conductillos eferentes, el conducto del epidídimo y el conducto deferente. Obsérvese la cubierta conjuntiva gruesa (túnica albugínea) y la túnica vaginal que la rodea (Dym M. En: Weiss L. Cell and Tissue Biology: A Textbook of Histology. 6th ed. Baltimore: Urban & Schwarzenberg; 1988. Modificado). **b.** Corte sagital teñido con H-E del testículo y la cabeza y el cuerpo del epidídimo. De nuevo, obsérvense la túnica albugínea y la túnica vaginal a su alrededor. En este corte se ve sólo una pequeña porción de la red testicular. Su conexión con la vía espermática no es obvia en este plano de corte. 3 ×.

sarias para la síntesis de testosterona a partir del colesterol están asociadas con el REL. En las células de Leydig también hay mitocondrias con crestas tubulovesiculares, otra característica de las células secretoras de esteroides.

Las células de Leydig se diferencian y secretan testosterona durante las primeras etapas de la vida fetal. La secreción de testosterona es necesaria en el desarrollo embrionario, la maduración sexual y la función reproductora:

- En el **embrión** la secreción de testosterona y otros andrógenos es indispensable para el desarrollo normal de las gónadas en el feto masculino.
- En la **pubertad** la secreción de testosterona inicia la producción de espermatozoides, la secreción de las glándulas sexuales accesorias y el desarrollo de las características sexuales secundarias.
- En el **adulto** la secreción de testosterona es indispensable para el mantenimiento de la espermatogénesis y de las características sexuales secundarias, las vías espermáticas y las glándulas sexuales accesorias.

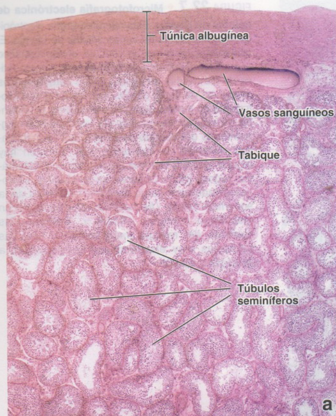
Las células de Leydig son activas en la diferenciación inicial del feto masculino y luego sufren un período de inactividad que comienza más o menos a los 5 meses de vida fetal. Las células de Leydig inactivas son difíciles de distinguir de los fibroblastos. Cuando las células de Leydig se exponen a la estimulación gonadotrófica en la pubertad, otra vez se convierten en células secretoras de andrógenos y permanecen activas durante toda la vida.

Los **tumores de células de Leydig** son neoplasias sobre todo benignas que aparecen en dos períodos distintos (en la infancia y en la adultez entre los 20 y los 60 años). Son activos desde el punto de vista hormonal y secretan andrógenos o una combinación de andrógenos y estrógenos. Por lo general se componen de células uniformes con todas las características de las células secretoras de hormonas esteroides provistas de cristales de Reinke. El primer signo clínico de estos tumores benignos, además del agrandamiento testicular, suele relacionarse con el aumento de la producción hormonal. En los varones prepúberes esto conduce a la **pubertad precoz** (desarrollo sexual a edad temprana), mientras que en los adultos puede observarse como **feminización** (aparición de características sexuales femeninas) y **ginecomastia** (desarrollo mamario en el varón).

ESPERMATOGÉNESIS

La espermatogénesis es el proceso por el cual los espermatogonios dan origen a los espermatozoides.

La **espermatogénesis**, es decir el proceso por el cual se producen los espermatozoides, comprende una serie de fenómenos complejos y singulares. Comienza poco antes de la pubertad bajo la influencia de las concentraciones cada vez mayores de gonadotrofinas hipofisarias y continúa durante toda la vida. Con fines descriptivos, la espermatogénesis se divide en tres fases distintas:



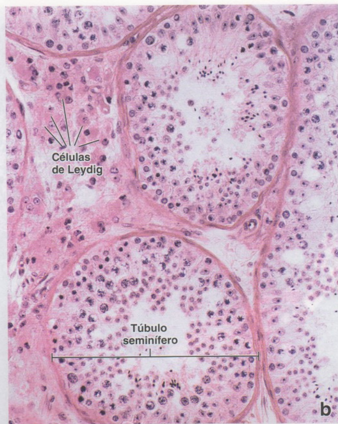


FIGURA 22.5 • **Microfotografías de testículo humano. a.** En esta microfotografía de un corte de testículo humano teñido con H-E aparecen con poco aumento los túbulos seminíferos y la túnica albugínea. Los vasos sanguíneos más grandes están en la superficie interna de la túnica albugínea. Los túbulos seminíferos están muy contorneados; de ahí el aspecto variable de sus siluetas en el corte. 30 ×. **b.** Un aumento mayor de la muestra anterior permite ver varios túbulos seminíferos. Obsérvese la población de células intersticiales (de Leydig) que aparecen en cúmulos pequeños en el espacio que hay entre los túbulos contiguos. 250 ×.

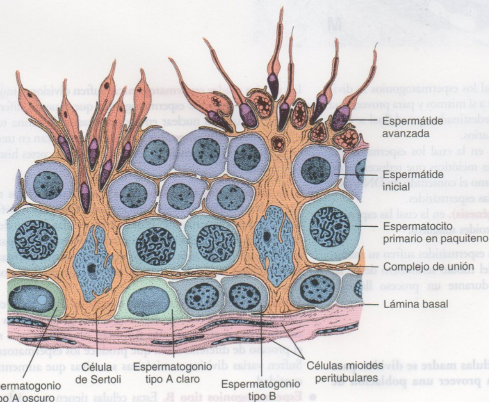


FIGURA 22.6 • **Diagrama esquemático del epitelio seminífero humano.** Este dibujo muestra la relación entre las células de Sertoli y las células espermatogénicas. El epitelio seminífero está apoyado sobre una lámina basal y una capa de células peritubulares rodea el túbulo seminífero. Los espermatogonios (tipo A claros, tipo A oscuros y tipo B claros) y los espermatocitos en preleptoteno están en el compartimiento basal del epitelio seminífero, por debajo del complejo de unión que hay entre las células de Sertoli contiguas. Los espermatocitos primarios en paquiteno, las espermátides iniciales y las espermátides avanzadas, con su resto de citoplasma en proceso de separación que se convierte en el cuerpo residual, están por arriba del complejo de unión en el compartimiento adluminal (Clermont Y. The cycle of the seminiferous epithelium in man. Am J Anat 1963; 112:35. Redibujado).

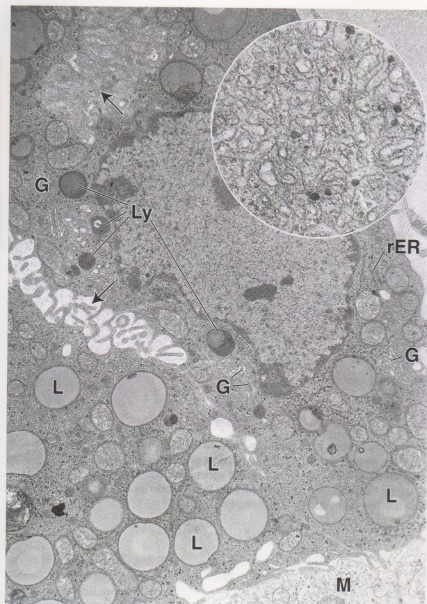


FIGURA 22.7 • **Microfotografía electrónica de células de Leydig.** Esta microfotografía electrónica muestra partes de varias células de Leydig. El citoplasma contiene un retículo endoplasmático liso (sER) abundante, lo cual es una característica de las células de Leydig. Otras características distintivas de estas células visibles en la microfotografía de menos aumento son la gran abundancia de inclusiones lipídicas (*L*), los contornos segmentados del aparato de Golgi (*G*) y las cantidades variables de lisosomas (*Ly*). También hay alguna que otra cisterna del retículo endoplasmático rugoso (rER). Obsérvense además las microvellosidades a lo largo de ciertas regiones de la superficie celular (*flechas*). M, citoplasma de un macrófago contiguo. 10.000 ×. **Detalle.** Más aumento del retículo endoplasmático liso. Las partículas muy electrodensas corresponden a glucógeno. 60.000 ×.

- **Fase espermatogónica**, en la cual los espermatogonios se dividen por mitosis para reemplazarse a sí mismos y para proveer una población de espermatogonios predestinados que al final se diferenciarán en espermatocitos primarios.
- **Fase espermatocítica (meiosis)**, en la cual los espermatocitos primarios sufren las dos divisiones meióticas que reducen tanto la cantidad de los cromosomas como el contenido de DNA para producir células haploides llamadas espermátides.
- **Fase de espermátide (espermiogénesis)**, en la cual las espermátides se diferencian en espermatozoides maduros.

Al final de la espermatogénesis las espermátides sufren su maduración final y se liberan en la luz del túbulo seminífero desde las células sustentaculares de Sertoli durante un proceso llamado **espermiación**.

Fase espermatogónica

En la fase espermatogónica las células madre se dividen para reemplazarse a sí mismas y para proveer una población de espermatogonios predestinados.

Las **células madre espermatogónicas** sufren divisiones múltiples y generan una progenie espermatogónica que muestra diferencias en cuanto al aspecto nuclear en los preparados de rutina teñidos con H-E. Los **espermatogonios humanos** se clasifican en tres tipos de acuerdo con la apariencia de los núcleos en los cortes histológicos de rutina:

- **Espermatogonios tipo A oscuros (Ad).** Estas células tienen un núcleo ovoide con cromatina granular fina muy basófila. Se cree que estos espermatogonios son las células madre del epitelio seminífero. Se dividen con intervalos irregulares para dar origen a un par de espermatogonios tipo Ad que permanecen como células madre o bien a un par de espermatogonios tipo Ap.
- **Espermatogonios tipo A claros o pálidos (Ap).** Estas células tienen un núcleo ovoide con cromatina granular fina poco teñida. Los espermatogonios Ap están predestinados a seguir el proceso de diferenciación que produce los espermatozoides. Sufren varias divisiones mitóticas sucesivas que aumentan su cantidad.
- **Espermatogonios tipo B.** Estas células tienen un núcleo más

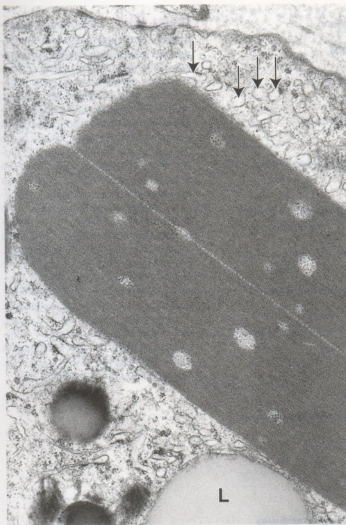


FIGURA 22.8 • Microfotografía electrónica de un cristal de Reinke. Esta microfotografía electrónica muestra la estructura interna de un cristal de Reinke en el citoplasma de una célula de Leydig humana. Obsérvese también el retículo endoplasmático liso (*flechas*) y una inclusión lipídica (*L*) en el citoplasma. 16.000 × (gentileza del Dr. Don F. Cameron).

bien esferoidal con cromatina que está condensada en grumos grandes contra la envoltura nuclear y alrededor del nucléolo central (véase la Fig. 22.6).

Una característica poco habitual de la división de un espermatogonio tipo Ad en dos espermatogonios tipo Ap es que las células hijas permanecen unidas por un puente citoplasmático delgado. Este mismo fenómeno ocurre en cada división mitótica y meiótica siguiente de la progenie del par original de espermatogonios Ap (Fig. 22.9). Así, toda la progenie de un par inicial de espermatogonios Ap está conectada, como si fueran las perlas de un collar. Estas conexiones citoplasmáticas permanecen intactas hasta las últimas etapas de la maduración de las espermátides y son indispensables para el desarrollo sincrónico de cada clon de un par original de células Ap.

Después de varias divisiones, los espermatogonios tipo A se diferencian en espermatogonios tipo B. La aparición de los espermatogonios tipo B es el último acontecimiento de la fase espermatogónica.

Fase espermatocítica (meiosis)

En la fase espermatocítica los espermatocitos primarios sufren meiosis para reducir tanto la cantidad de cromosomas como el contenido de DNA.

La división mitótica de los espermatogonios tipo B produce los **espermatocitos primarios**. Éstos duplican su DNA poco después de formarse y antes de que comience la meiosis, de modo que cada espermatocito primario contiene la cantidad normal de cromosomas ($2n$) pero el doble de la cantidad de DNA ($4d$). Cada cromosoma se compone de dos cromátides hermanas; de ahí la cantidad $4d$ de DNA.

La meiosis I trae como consecuencia la reducción de la cantidad de los cromosomas (de $2n$ a $1n$) y de la cantidad de DNA al estado haploide (de $4d$ a $2d$); por consiguiente, el espermatocito secundario se caracteriza por una cantidad haploide de cromosomas ($1n$) y una cantidad $2d$ de DNA. Dado que la meiosis II no está precedida por una duplicación del DNA, después de esta división cada espermátide tiene la cantidad haploide ($1n$) de cromosomas, cada uno compuesto por una sola cromátide ($1d$). La meiosis se describe en detalle en el Capítulo 3 (véase la p. 89); a continuación se ofrece una descripción breve de la meiosis espermatocítica.

La profase de la primera división meiótica, en la cual la cromatina se condensa en cromosomas visibles, dura hasta 22 días en los espermatocitos primarios humanos. Al final de la profase pueden identificarse 44 autosomas y un cromosoma X y otro Y, cada uno con dos hebras cromatínicas (cromátides). Los cromosomas homólogos se aparean conforme se alinean en la placa ecuatorial de la metafase.

Los **cromosomas homólogos apareados**, que reciben el nombre de **tétradas** porque están compuestos por cuatro cromátides, intercambian material genético en un proceso conocido como **recombinación (crossing-over)**. Durante este intercambio, las cuatro cromátides están reordenadas en una estructura tripartita llamada **complejo sinaptonémico**. Este proceso asegura la diversidad genética. A través del intercambio genético, las cuatro espermátides producidas a partir de cada espermatocito son diferentes unas de otras y de todas las demás espermátides derivadas de otros espermatocitos. Después de que se ha completado la recombinación génica o *crossing-over*, los cromosomas homólogos se separan y avanzan hacia los polos opuestos del huso meiótico. Así, las tétradas, que fueron modificadas por la recombinación génica, se separan y se convierten en díadas de nuevo. Las dos cromátides de cada cromosoma original (aunque modificadas por la recombinación) permanecen juntas. Esto es justo lo contrario de lo que ocurre en la mitosis, en la cual las cromátides apareadas –una que corresponde a la "plantilla" y la otra al DNA neosintetizado– se separan.

El movimiento de un cromosoma particular de un par de homólogos a cualquiera de los polos del huso es determinado por el azar; esto significa que los cromosomas derivados del padre y los derivados de la madre no se seleccionan a sí mismos en la placa ecuatorial de la metafase. Esta distribución al azar es otra fuente de diversidad genética en los espermatozoides resultantes.

Las células derivadas de la primera división meiótica reciben el nombre de **espermatocitos secundarios**. Estas células entran de inmediato en la profase de la segunda división meiótica *sin sintetizar DNA nuevo* (o sea que no pasan por una fase S; véanse las pp. 89-93). Cada espermatocito secundario tiene la cantidad de los cromosomas reducida a $1n$ que está representada por 22 autosomas y un cromosoma X o un cromosoma Y. Cada uno de estos cromosomas está compuesto por dos cromátides hermanas. El espermatoci-

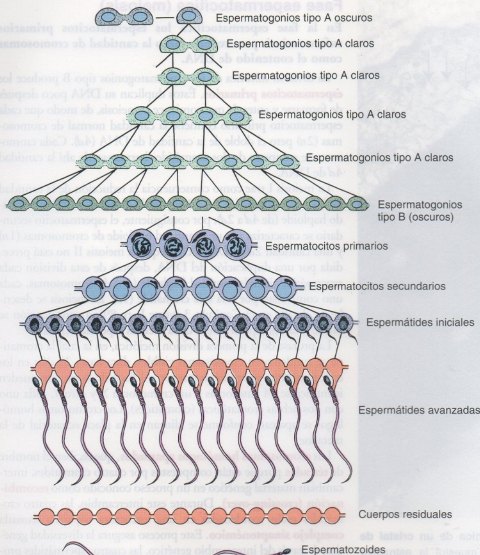


FIGURA 22.9 • **Diagrama esquemático que ilustra las generaciones de las células espermatogénicas.** Este diagrama muestra la índole clónica de las generaciones sucesivas de células espermatogénicas. La división citoplasmática es completa sólo en los espermatogonios tipo A oscuros primitivos que sirven como células madre. Todas las demás células espermatogénicas permanecen unidas por puentes intercelulares mientras sufren las divisiones mitóticas y meióticas y la diferenciación en espermátides. Las células se separan en espermatozoides individuales al liberarse del epitelio seminífero. Los cuerpos residuales permanecen unidos y son fagocitados por las células de Sertoli (Dym M, Fawcett DW. Further observations on the numbers of spermatogonia, spermatocytes, and spermatids connected by intercellular bridges in the mammalian testis. Biol Reprod 1971; 4:195-215. Reproducido con autorización).

to secundario tiene la cantidad 2*d* (diploide) de DNA. Durante la metafase de la segunda división meiótica, los cromosomas se alinean sobre la placa ecuatorial y las cromátides hermanas se separan y avanzan hacia polos opuestos del huso. Conforme la segunda división meiótica se completa y las membranas nucleares se reconstituyen, a partir de cada espermatocito secundario se forman dos **espermátides** haploides, cada una con 23 cromosomas de una sola cromátide (1*n*) y la cantidad 1*d* de DNA (Fig. 22.10).

Fase de espermátide (espermiogénesis)

En la fase de espermátide las espermátides sufren una remodelación celular extensa conforme se diferencian en espermatozoides maduros.

Cada **espermátide** producto de la segunda división meiótica es haploide en cuanto a contenido de DNA **(1*d*)** y cantidad de cromosomas **(1*n*)** representada por 22 autosomas y un cromosoma X o Y. Ya no experimentan divisiones adicionales. Las espermátides haploides sufren un proceso de diferenciación que produce los espermatozoides maduros, que también son haploides. El estado diploide normal se restaura cuando un espermatozoide fecunda un oocito.

La remodelación celular extensa que ocurre durante la diferenciación de las espermátides en espermatozoides maduros (espermiogénesis) consiste en cuatro fases. Estas fases ocurren mientras las espermátides están físicamente adheridas a la membrana plasmática de las células de Sertoli mediante uniones especializadas. Los cambios morfológicos en las cuatro fases que ocurren durante la espermiogénesis se describen a continuación y se esquematizan en la Figura 22.11.

- **Fase de Golgi.** Esta fase se caracteriza por la presencia de gránulos PAS (ácido peryódico-reactivo de Schiff) positivos que se acumulan en los complejos de Golgi múltiples de la espermátide. Estos **gránulos proacrosómicos**, que tienen una gran cantidad de glucoproteínas, confluyen en una vesícula limitada por membrana, la **vesícula acrosómica**, la cual es contigua a la envoltura nuclear. La vesícula aumenta de tamaño y su contenido se acrecienta durante esta fase. La posición de la vesícula acrosómica determina el polo anterior del espermatozoide en

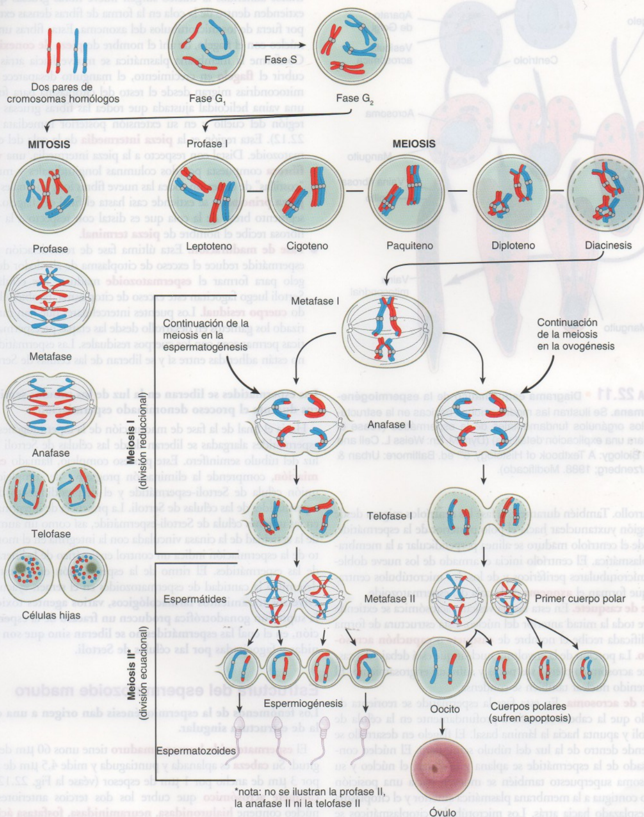


FIGURA 22.10 • **Comparación entre la mitosis y la meiosis en células germinales.** Los dos pares de cromosomas (2*n*) de origen materno y paterno están ilustrados en *rojo* y *azul*, respectivamente. La división mitótica produce células hijas que son genéticamente idénticas a la célula progenitora (2*n*). La división meiótica, que tiene dos componentes (una división reduccional y una división ecuacional), produce células que poseen sólo la mitad de la cantidad de cromosomas (*n*). Además, durante el apareamiento de los cromosomas en la profase I de la meiosis se intercambian segmentos cromosómicos (fenómeno conocido como recombinación o *crossing-over*) para crear la diversidad genética. En los seres humanos el primer cuerpo polar no se divide, pero sí lo hace en otras especies. *Obsérvese que la profase II, la anafase II y la telofase II no están ilustradas.

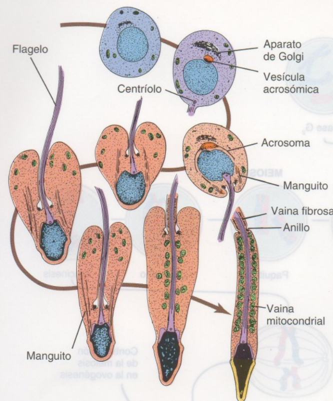


FIGURA 22.11 • **Diagrama esquemático de la espermiogénesis humana.** Se ilustran las modificaciones básicas en la estructura de los orgánulos fundamentales de la espermátide (véase el texto para una explicación detallada) (Dym M. En: Weiss L. Cell and Tissue Biology: A Textbook of Histology. 6th ed. Baltimore: Urban & Schwarzenberg; 1988. Modificado).

desarrollo. También durante esta fase los centríolos migran desde la región yuxtanuclear hacia el polo posterior de la espermátide, donde el centríolo maduro se alinea perpendicular a la membrana plasmática. El centríolo inicia el armado de los nueve dobletes microtubulares periféricos y de los dos microtúbulos centrales que forman el **axonema** de la cola del espermatozoide.

- **Fase de casquete.** En esta fase la vesícula acrosómica se extiende sobre toda la mitad anterior del núcleo. Esta estructura de forma modificada recibe el nombre de **casquete** o **capuchón acrosómico**. La porción de la envoltura nuclear que está debajo del casquete acrosómico pierde sus poros y sufre un engrosamiento. El contenido nuclear también se condensa.
- **Fase de acrosoma.** En esta fase la espermátide se reorienta de modo que la cabeza se enclava profundamente en la célula de Sertoli y apunta hacia la lámina basal. El flagelo en desarrollo se extiende dentro de la luz del túbulo seminífero. El núcleo condensado de la espermátide se aplana y se alarga, el núcleo y su acrosoma superpuesto también se mueven hacia una posición justo contigua a la membrana plasmática anterior y el citoplasma es desplazado hacia atrás. Los microtúbulos citoplasmáticos se organizan en una vaina cilíndrica, llamada **manguito** (*manchette*), que se extiende desde el borde posterior del acrosoma hacia el polo posterior de la espermátide.
Los centríolos, que antes habían iniciado el desarrollo del flagelo, ahora retornan a la superficie posterior del núcleo, donde el centríolo inmaduro se adhiere a un surco poco profundo en el núcleo. Luego se modifican para formar la pieza de conexión o región del cuello del espermatozoide en desarrollo. De los centríolos adheridos al núcleo surgen nueve fibras gruesas que se extienden dentro de la cola en la forma de fibras densas externas por fuera de los microtúbulos del axonema. Estas fibras unen el núcleo con el flagelo, de ahí el nombre de **pieza de conexión**. Conforme la membrana plasmática se mueve hacia atrás para cubrir el **flagelo** en crecimiento, el manguito desaparece y las mitocondrias migran desde el resto del citoplasma para formar una vaina helicoidal ajustada que rodea las fibras gruesas en la región del cuello y en su extensión posterior inmediata (Fig. 22.12). Esta región es la **pieza intermedia** de la cola del espermatozoide. Distal con respecto a la pieza intermedia, una **vaina fibrosa** compuesta por dos columnas longitudinales y muchas "costillas" de conexión rodea las nueve fibras longitudinales de la **pieza principal** y se extiende casi hasta el final del flagelo. Este segmento breve de la cola que es distal con respecto a la vaina fibrosa recibe el nombre de **pieza terminal**.
- **Fase de maduración.** Esta última fase de remodelación de la espermátide reduce el exceso de citoplasma de alrededor del flagelo para formar el **espermatozoide** maduro. Las células de Sertoli luego fagocitan este exceso de citoplasma, también llamado **cuerpo residual**. Los puentes intercelulares que han caracterizado los gametos en desarrollo desde las etapas preespermatocíticas permanecen con los cuerpos residuales. Las espermátides ya no están adheridas entre sí y se liberan de las células de Sertoli.

Las espermátides se liberan en la luz de los túbulos seminíferos durante el proceso denominado espermiación.

Hacia el final de la fase de maduración de la espermiogénesis las espermátides alargadas se liberan desde las células de Sertoli en la luz del túbulo seminífero. Este proceso complejo, llamado **espermiación**, comprende la eliminación progresiva de complejos de unión célula de Sertoli-espermátide y el desprendimiento de las espermátides de las células de Sertoli. La presencia de integrinas $\beta1$ en las uniones célula de Sertoli-espermátide, así como un aumento de la actividad de la cinasa vinculada con la integrina en el momento de la espermiación indica un control enzimático de la liberación de las espermátides. El ritmo de la espermiación en el testículo determina la cantidad de espermatozoides en el semen eyaculado. **Diversos tratamientos farmacológicos, varios agentes tóxicos y la supresión gonadotrófica producen un fracaso de la espermiación, en el cual las espermátides no se liberan sino que son retenidas y fagocitadas por las células de Sertoli.**

Estructura del espermatozoide maduro

Los fenómenos de la espermiogénesis dan origen a una célula de estructura singular.

El **espermatozoide humano maduro** tiene unos 60 μm de longitud. Su **cabeza** es aplanada y puntiaguda y mide 4,5 μm de largo por 3 μm de ancho por 1 μm de espesor (véase la Fig. 22.12). El **casquete acrosómico** que cubre los dos tercios anteriores del núcleo contiene **hialuronidasa**, **neuraminidasa**, **fosfatasa ácida** y una **proteasa similar a la tripsina** llamada **acrosina**. Estas enzimas acrosómicas son indispensables para la penetración de la membrana pelúcida del óvulo. La liberación de las enzimas acrosómicas cuando el espermatozoide entra en contacto con el oocito es el primer paso de la **reacción acrosómica**. Este proceso complejo facilita la penetración del espermatozoide y la ulterior fecundación e impide la entrada de otros espermatozoides en el óvulo.

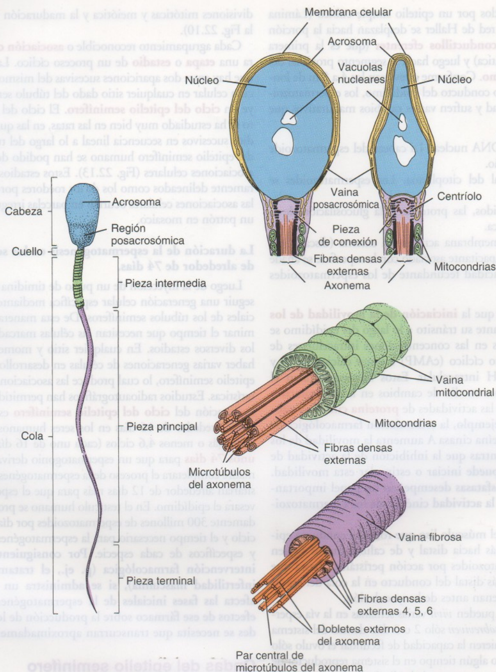


FIGURA 22.12 • Diagrama de un espermatozoide humano. Las regiones del espermatozoide se indican a la izquierda. Las características estructurales fundamentales de la cabeza (vista en cortes frontal y sagital), de la pieza intermedia y de la pieza principal del espermatozoide se ilustran a la derecha (Pederson PL, Fawcett DW. En: Hafez ESE. Human Semen and Fertility Regulation in the Male. St. Louis: CV Mosby; 1976. Modificado).

La **cola** del espermatozoide está subdividida en el cuello, la pieza intermedia, la pieza principal y la pieza terminal. El cuello corto contiene los centríolos y el origen de las fibras gruesas. La pieza intermedia es de alrededor de 7 μm de longitud y contiene las mitocondrias dispuestas en forma helicoidal alrededor de las fibras gruesas y del complejo axonémico. Estas mitocondrias proveen la energía para el movimiento de la cola y por ende son la causa de la movilidad del espermatozoide. La pieza principal mide alrededor de 40 μm de longitud y contiene la vaina fibrosa por fuera de las fibras gruesas y del complejo axonémico. La pieza terminal, que corresponde más o menos a los últimos 5 μm del flagelo en el espermatozoide maduro, sólo contiene el complejo axonémico.

Los espermatozoides recién liberados se procesan en el epidídimo, donde adquieren movilidad y sufren una maduración adicional.

Los espermatozoides recién liberados son **inmóviles** y se transportan desde los túbulos seminíferos en un líquido secretado por las células de Sertoli. El líquido y los espermatozoides fluyen lo largo de los **túbulos seminíferos** ayudados por las contracciones peristálticas de las células peritubulares contráctiles de la lámina propia. Luego entran en los **túbulos rectos**, que son un segmento corto de los túbulos seminíferos donde el epitelio consiste sólo en células de Sertoli. En el mediastino testicular el líquido y los espermatozoides entran en la **red testicular (de Haller)**, un sistema de conductos

anastomosados revestidos por un epitelio simple cúbico (Lámina 87, p. 820). Desde la red de Haller se desplazan hacia la porción extratesticular de los **conductillos eferentes** (que es la primera parte de la vía espermática) y luego hacia el segmento proximal del **conducto del epidídimo**. Conforme atraviesan los 4 a 5 m de longitud del muy tortuoso conducto del epidídimo, los espermatozoides adquieren movilidad y sufren varios cambios madurativos que comprenden:

- Condensación del DNA nuclear. La cabeza del espermatozoide disminuye de tamaño.
- Reducción adicional del citoplasma. Los espermatozoides se adelgazan.
- Cambios en los lípidos, las proteínas y la glucosilación de la membrana plasmática.
- Alteraciones en la membrana acrosómica externa (discapacitación). El factor discapacitante asociado con la superficie se añade para inhibir la capacidad fecundante de los espermatozoides (p. 803).

Lo más probable es que la **iniciación de la movilidad de los espermatozoides** durante su tránsito a lo largo del epidídimo se relacione con cambios en las concentraciones intracelulares de adenosina monofosfato cíclico (cAMP) e iones calcio (Ca^{2+}) y modificaciones del pH intracelular. Estos factores regulan el movimiento flagelar por medio de cambios en la **fosforilación proteica**, resultado de las actividades de **proteína cinasas** y **proteína fosfatasas**. **Por ejemplo, la estimulación farmacológica de la actividad de la proteína cinasa A aumenta la movilidad de los espermatozoides, mientras que la inhibición de la actividad de la proteína fosfatasa puede iniciar o estimular esta movilidad. Esto indica que las fosfatasas desempeñan un papel importante en la regulación de la actividad cinética de los espermatozoides.**

Las contracciones del músculo liso que rodea el conducto epididimario cada vez más hacia distal y de calibre mayor siguen moviendo los espermatozoides por acción peristáltica hasta que alcanzan la porción más distal del conducto en la cola del epidídimo, donde se almacenan antes de la eyaculación.

Los espermatozoides pueden *vivir* varias semanas en la vía espermática del varón pero *sobreviven* sólo 2 o 3 días dentro del sistema genital femenino. Adquieren la capacidad de fecundar el óvulo sólo después de haber pasado algún tiempo en el sistema reproductor de la mujer. Este proceso, que comprende la eliminación y el reemplazo de componentes del glucocáliz (glucoconjugados) de la membrana del espermatozoide, se denomina **capacitación**. La capacitación de los espermatozoides se comenta en detalle en el Capítulo 23 (p. 840).

TÚBULOS SEMINÍFEROS

Ciclo del epitelio seminífero

Las **células espermatogénicas en diferenciación** no están distribuidas al azar en el epitelio seminífero; tipos celulares específicos se agrupan juntos. Estos agrupamientos o asociaciones ocurren porque hay puentes intercelulares entre la progenie de cada par de **espermatogonios tipo Ap** y porque las células sincronizadas pasan tiempos específicos en cada etapa de la maduración. Todas las fases de la diferenciación ocurren en forma secuencial en cualquier sitio dado de un túbulo seminífero porque la progenie de las células madre permanece conectada por puentes citoplasmáticos y sufre las divisiones mitóticas y meiótica y la maduración sincrónicas (véase la Fig. 22.10).

Cada agrupamiento reconocible o **asociación celular** se considera una **etapa** o **estadio** de un proceso cíclico. La serie de estadios que hay entre dos apariciones sucesivas del mismo patrón de asociación celular en cualquier sitio dado del túbulo seminífero constituye un **ciclo del epitelio seminífero**. El ciclo del epitelio seminífero se ha estudiado muy bien en las ratas, en las que ocurren 14 estadios sucesivos en secuencia lineal a lo largo del túbulo. En el ciclo del epitelio seminífero humano se han podido definir 6 estadios o asociaciones celulares (Fig. 22.13). Estos estadios no están tan claramente delineados como los de los roedores porque en el hombre las asociaciones celulares ocurren en parcelas irregulares que forman un patrón en mosaico.

La duración de la espermatogénesis en los seres humanos es de alrededor de 74 días.

Luego de la inyección de un pulso de timidina tritiada, se puede seguir una generación celular específica mediante biopsias secuenciales de los túbulos seminíferos. De esta manera es posible determinar el tiempo que necesitan las células marcadas para pasar por los diversos estadios. En cualquier sitio y momento dados puede haber varias generaciones de células en desarrollo en el espesor del epitelio seminífero, lo cual produce las asociaciones celulares características. Estudios radioautográficos han permitido comprobar que la duración del **ciclo del epitelio seminífero** es constante y que tarda alrededor de 16 días en los seres humanos. En ellos harían falta más o menos 4,6 ciclos (cada uno de 16 días de duración) o **unos 74 días** para que un espermatogonio derivado de una célula madre completara el proceso de la espermatogénesis. Luego se necesitarían alrededor de 12 días más para que el espermatozoide atravesara el epidídimo. En el testículo humano se producen aproximadamente 300 millones de espermatozoides por día. La duración del ciclo y el tiempo necesario para la espermatogénesis son constantes y específicos de cada especie. **Por consiguiente, en cualquier intervención farmacológica (p. ej., el tratamiento contra la infertilidad masculina), si se administra un compuesto que afecta las fases iniciales de la espermatogénesis, para ver los efectos de ese fármaco sobre la producción de los espermatozoides se necesita que transcurran aproximadamente 86 días.**

Ondas del epitelio seminífero

Como ya se señaló, el ciclo del epitelio seminífero describe los cambios que con el tiempo ocurren en cualquier sitio dado del túbulo. Además, la **onda del epitelio seminífero** describe la distribución de los patrones de asociación celular (estadios) en toda la longitud del túbulo. En los roedores y otros mamíferos estudiados, incluso primates subhumanos, cada estadio ocupa una longitud significativa del túbulo seminífero y los estadios parece que ocurren secuencialmente a todo lo largo del túbulo. En la rata hay alrededor de 12 ondas en cada túbulo. Un corte transversal del túbulo seminífero suele poner de manifiesto un solo patrón de asociaciones celulares. En el epitelio seminífero humano no hay ondas. Cada patrón de asociaciones celulares (estadio del ciclo) tiene una **distribución en parcelas en el epitelio de los túbulos seminíferos humanos** (Fig. 22.14). Estas parcelas o territorios no se extienden alrededor de la circunferencia del túbulo seminífero y tampoco están en secuencia. Por consiguiente, en un corte transversal de un túbulo seminífero humano pueden verse hasta seis estadios diferentes del ciclo distribuidos en

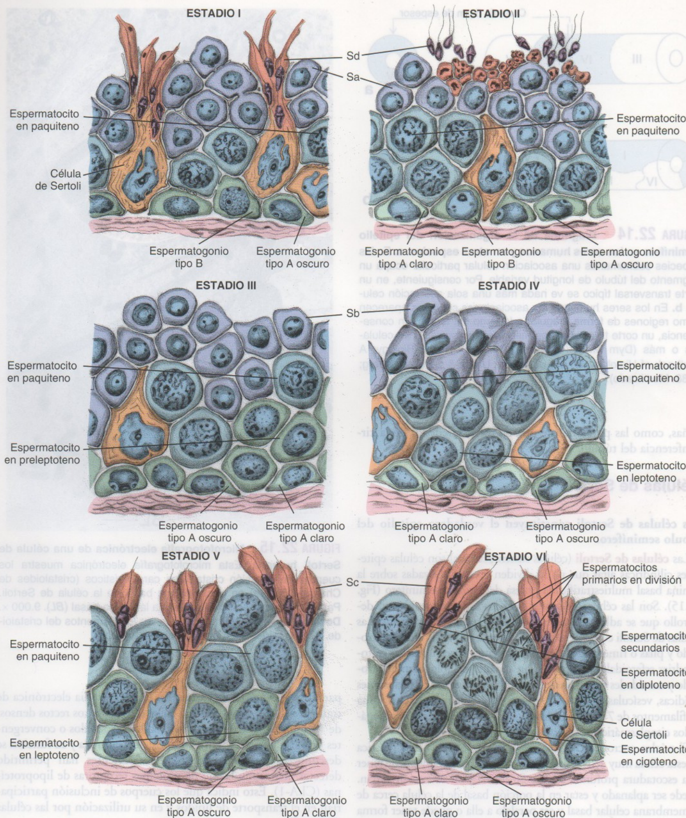


FIGURA 22.13 • Dibujo esquemático de los estadios del epitelio seminífero humano. Este diagrama muestra cada una de las seis asociaciones celulares reconocibles que ocurren en el ciclo del epitelio seminífero humano. *Sa, Sb, Sc* y *Sd* son espermátides en diversas fases de su diferenciación (basado en Clermont Y. The cycle of the seminiferous epithelium in man. Am J Anat 1963; 112:50).

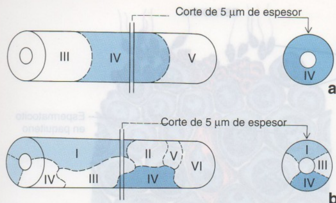


FIGURA 22.14 • **Diagrama de la organización del epitelio seminífero en los seres humanos y en otras especies. a.** En las especies subhumanas una asociación celular particular ocupa un segmento del túbulo de longitud variable. Por consiguiente, en un corte transversal típico se ve nada más una sola asociación celular. **b.** En los seres humanos las asociaciones celulares aparecen como regiones de forma irregular a lo largo del túbulo. En consecuencia, un corte transversal permite ver dos asociaciones celulares o más (Dym M. En: Weiss L. Cell and Tissue Biology: A Textbook of Histology. 6th ed. Baltimore: Urban & Schwarzenberg; 1988. Modificado).

cuñas, como las porciones de una de torta, alrededor de la circunferencia del túbulo.

Células de Sertoli

Las células de Sertoli constituyen el verdadero epitelio del túbulo seminífero.

Las **células de Sertoli** (células sustentaculares) son células epiteliales cilíndricas altas que no se dividen y están apoyadas sobre la lámina basal multiestratificada gruesa del epitelio seminífero (Fig. 22.15). Son las células de sostén para los espermatozoides en desarrollo que se adhieren a su superficie después de la meiosis. Las células de Sertoli contienen un REL extenso, un RER bien desarrollado y pilas o rimeros de laminillas anulares. Poseen muchas mitocondrias esferoidales y alargadas, un aparato de Golgi bien desarrollado y cantidades variables de microtúbulos, lisosomas, inclusiones lipídicas, vesículas, gránulos de glucógeno y filamentos. Una vaina de filamentos de 7 a 9 nm rodea el núcleo y lo separa de otros orgánulos citoplasmáticos.

El núcleo eucromático de la célula de Sertoli, una característica de esta célula muy activa, suele ser ovoide o triangular y puede tener una escotadura profunda o más. Su forma y su ubicación varían. Puede ser aplanado y estar en la porción basal de la célula cerca de la membrana celular basal y ser paralelo a ella o puede tener forma triangular u ovoide y estar cerca o a cierta distancia de la base de la célula. En algunas especies el núcleo de la célula de Sertoli contiene una estructura tripartita singular que consiste en un nucléolo provisto de RNA flanqueado por un par de corpúsculos provistos de DNA llamados **cariosomas** (Fig. 22.16).

En el citoplasma basal de las células de Sertoli humanas hay **cuerpos de inclusión** característicos (**cristaloides de Charcot-Böttcher**). Estos cristaloides fusiformes delgados miden 10 a 25 µm de longitud por 1 µm de ancho y son visibles en los preparados histológicos de rutina. En la microscopia electrónica de transmisión se resuelven como haces de filamentos rectos densos, de 15 nm de diámetro, poco ordenados y paralelos o convergentes (véase la Fig. 22.15). Su composición química y su función se desconocen; sin embargo, estudios recientes han permitido detectar una acumulación de proteínas receptoras de lipoproteínas (CLA-1). Esto indica que los cuerpos de inclusión participarían en el transporte de lípidos y en su utilización por las células de Sertoli.

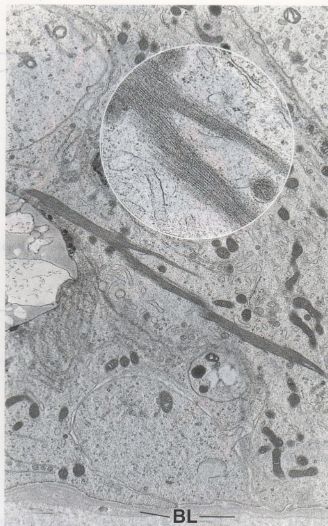


FIGURA 22.15 • **Microfotografía electrónica de una célula de Sertoli humana.** Esta microfotografía electrónica muestra los cuerpos de inclusión cristaloides característicos (cristaloides de Charcot-Böttcher) en el citoplasma basal de la célula de Sertoli. Para facilitar la orientación se señala la lámina basal (*BL*). 9.000 ×. **Detalle.** Más aumento que permite ver los filamentos del cristaloide. 27.000 × (gentileza del Dr. Don F. Cameron).

El complejo de unión célula de Sertoli-célula de Sertoli estructuralmente consiste en una combinación singular de especializaciones de la membrana y del citoplasma.

Las células de Sertoli están unidas entre sí por un **complejo de unión Sertoli-Sertoli** poco habitual (Fig. 22.17). Este complejo se caracteriza en parte por una unión muy hermética (*zonula occludens*) que comprende más de 50 líneas de fusión paralelas en las

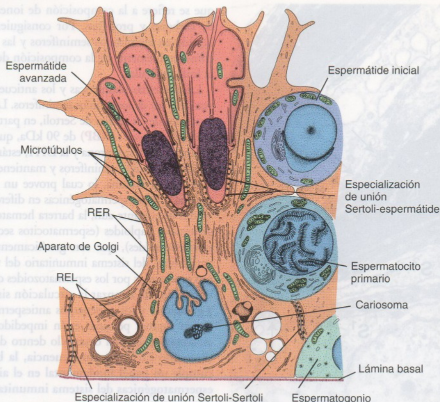


FIGURA 22.16 • Dibujo esquemático de la célula de Sertoli y su relación con las células espermatogénicas contiguas. Este dibujo ilustra la especialización de unión célula de Sertoli-célula de Sertoli entre células sustentaculares contiguas y la especialización de unión célula de Sertoli-espermátide entre la célula sustentacular y las espermátides avanzadas. El complejo de unión célula de Sertoli-célula de Sertoli es un dispositivo de adhesión que comprende una *zonula occludens* que interviene en la formación de la barrera hematotesticular. La especialización de unión entre la célula de Sertoli y las espermátides avanzadas que se alojan en los recesos profundos de la superficie apical es sólo un dispositivo de adhesión. Las prolongaciones laterales de las células de Sertoli se extienden por la superficie de los espermatocitos y las espermátides. Obsérvense las características ultraestructurales de la célula de Sertoli, entre las que se destacan las colecciones ordenadas de microtúbulos y la forma típica del núcleo con su cariosoma (Bloom W, Fawcett DW. A Textbook of Histology. Philadelphia: WB Saunders; 1975. Reproducido con autorización).

membranas celulares contiguas. Además, dos componentes citoplasmáticos son distintivos de este complejo de unión singular:

- Una **cisterna aplanada del REL** es paralela a la membrana plasmática en la región de la unión en cada célula.
- **Haces de filamentos de actina**, compactados de manera hexagonal, están interpuestos entre las cisternas del REL y las membranas plasmáticas.

Un complejo de unión de aspecto similar aparece en la célula de Sertoli en el sitio donde están adheridas las espermátides. Sin embargo, aquí no hay *zonula occludens* y la espermátide no tiene cisternas de REL aplanadas ni haces de filamentos de actina (véanse las Figs. 22.16 y 22.17). Otras especializaciones de unión de las células de Sertoli son las uniones de hendidura (nexos) que hay entre las mismas células de Sertoli, las uniones de tipo desmosómico que hay entre las células de Sertoli y las células espermatogénicas iniciales y los hemidesmosomas en la interfaz célula de Sertoli-lámina basal.

El complejo de unión célula de Sertoli-célula de Sertoli divide el epitelio seminífero en un compartimiento basal y un compartimiento adluminal.

Las uniones célula de Sertoli-célula de Sertoli establecen dos compartimientos epiteliales: un **compartimiento epitelial basal** y un **compartimiento adluminal**. Los espermatogonios y los espermatocitos primarios iniciales están restringidos en el compartimiento basal, o sea entre las uniones célula de Sertoli-célula de Sertoli y la lámina basal. Los espermatocitos más maduros y las espermátides están restringidos en el lado adluminal de las uniones célula de Sertoli-célula de Sertoli. Los **espermatocitos primarios** producidos por la división mitótica de los espermatogonios tipo B **deben atravesar el complejo de unión** para desplazarse desde el compartimiento basal hacia el compartimiento adluminal. Este movimiento ocurre mediante la formación de un complejo de unión nuevo entre las prolongaciones de las células de Sertoli que se extienden debajo de los espermatocitos de producción reciente, seguida por la degradación de la unión que está por encima. Así, en la diferenciación de las células espermatogénicas, los procesos de la meiosis y la espermiogénesis ocurren en el compartimiento adluminal.

En ambos compartimientos las células espermatogénicas están rodeadas por las prolongaciones complejas de las células de Sertoli. A causa de la relación estrecha poco habitual entre las células de Sertoli y las células espermatogénicas en diferenciación, se ha propuesto que las células de Sertoli actúan como "nodrizas" o células de sostén, es decir que intervienen en el intercambio de sustratos y desechos metabólicos entre las células espermatogénicas en desarrollo y el sistema circulatorio.

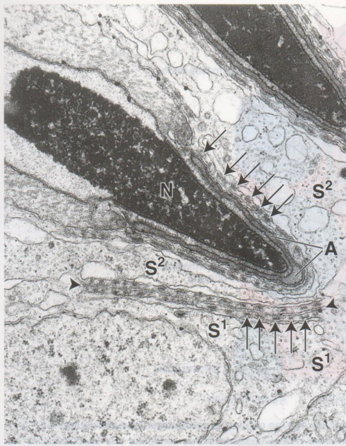


FIGURA 22.17 • **Microfotografía electrónica de las uniones de las células de Sertoli.** Esta microfotografía electrónica muestra un complejo de unión célula de Sertoli-célula de Sertoli y, muy cerca, una especialización de unión célula de Sertoli-espermátide. La condensación y el modelado del núcleo (*N*) de la espermátide están en una fase muy avanzada. El acrosoma (*A*) de la espermátide aparece como una silueta con forma de V y en asociación estrecha con él se halla la especialización de unión con la célula de Sertoli, caracterizada por haces de microfilamentos que aparecen en corte transversal (*flechas*). La silueta del retículo endoplasmático asociada está justo contigua a los haces de microfilamentos. La unión célula de Sertoli-célula de Sertoli está por debajo y vincula una célula sustentacular (S^1) con otra contigua (S^2). Las *puntas de flecha* señalan los límites de la unión. Obsérvese que aquí la unión posee los mismos elementos –los haces de microfilamentos (*flechas*) y una silueta del retículo endoplasmático– que los de la especialización de unión célula de Sertoli-espermátide. Con este aumento no puede verse la *zonula occludens* que forma parte del complejo de unión célula de Sertoli-célula de Sertoli. 30.000 ×.

Además, las células de Sertoli fagocitan y degradan los cuerpos residuales formados en la última etapa de la espermiogénesis. También fagocitan cualquier célula espermatogénica que no se diferencie por completo.

El complejo de unión célula de Sertoli-célula de Sertoli forma la barrera hematotesticular.

Además de la compartimentación física que se acaba de describir, el complejo de unión célula de Sertoli-célula de Sertoli también crea una barrera de permeabilidad llamada **barrera hematotesticular**. Esta barrera es indispensable para crear una compartimentación fisiológica dentro del epitelio seminífero en lo que se refiere a la composición de iones, aminoácidos, hidratos de carbono y proteínas. Por consiguiente, la composición del líquido en los túbulos seminíferos y las vías espermáticas difiere considerablemente de la composición del plasma sanguíneo y de la linfa testicular.

Las proteínas plasmáticas y los anticuerpos circulantes se excluyen de la luz de los túbulos seminíferos. Los productos de secreción exocrinos de las células de Sertoli, en particular la **proteína fijadora de andrógenos (ABP)** de 90 kDa, que tiene una gran afinidad de unión a la testosterona y la DHT, están muy concentrados en la luz de los túbulos seminíferos y mantienen una concentración elevada de testosterona, lo cual provee un microambiente favorable para las células espermatogénicas en diferenciación.

Más importante aún, la barrera hematotesticular aísla las células germinales haploides (espermatocitos secundarios, espermátides y espermatozoides), que son genéticamente diferentes y por ende antigénicas, del sistema inmunitario del varón adulto. Los antígenos producidos por los espermatozoides o específicos de ellos están impedidos de alcanzar la circulación sistémica. A la inversa, las γ-globulinas y los anticuerpos antiespermatozoide específicos que tienen algunas personas están impedidos de alcanzar las células espermatogénicas en desarrollo dentro de los túbulos seminíferos (Recuadro 22.3). **En consecuencia, la barrera hematotesticular cumple un papel fundamental en el aislamiento de las células espermatogénicas del sistema inmunitario.**

Las células de Sertoli tienen funciones secretoras exocrinas y endocrinas.

Además de secretar líquido que facilita el paso de los espermatozoides en proceso de maduración a lo largo de los túbulos seminíferos hacia los conductos intratesticulares, las **células de Sertoli** secretan factores decisivos necesarios para la progresión exitosa de los espermatogonios hasta espermatozoides. Las células de Sertoli secretan una **proteína fijadora de andrógenos (ABP)** de 90 kDa. La ABP concentra la testosterona en el compartimiento adluminal del túbulo seminífero, donde las concentraciones elevadas de este andrógeno son indispensables para la maduración normal de los espermatozoides en desarrollo.

En las células de Sertoli hay receptores de FSH (hormona foliculoestimulante) y testosterona; en consecuencia, su función secretora es regulada tanto por la FSH como por la testosterona (Fig. 22.18). Las células de Sertoli también secretan varias sustancias endocrinas como la **inhibina**, una hormona glucoproteica de 32 kDa que participa en el circuito de retrocontrol que inhibe la liberación de FSH desde el lóbulo anterior de la hipófisis. Además, las células de Sertoli también sintetizan **activador del plasminógeno** (que convierte el plasminógeno en plasmina, la enzima proteolítica activa), **transferrina** (una proteína transportadora de hierro) y **ceruloplasmina** (una proteína transportadora de cobre). Asimismo, las células de Sertoli secretan otras glucoproteínas que actúan como factores de crecimiento o factores paracrinos, como el factor inhibidor mülleriano (MIF), el factor de células madre (SCF) y el factor neurotrófico derivado de la línea celular neuróglica (GDNF).

■ CONDUCTOS INTRATESTICULARES

Al final de cada túbulo seminífero hay una transición brusca hacia los **túbulos rectos**. Este segmento terminal corto del túbulo seminífero está tapizado sólo por células de Sertoli (Lámina 87,

• RECUADRO 22.3 Correlación clínica: antígenos específicos de espermatozoides y la respuesta inmunitaria

Dos hechos básicos están bien establecidos acerca de la importancia inmunológica de la barrera hematotesticular:

- Los espermatozoides y las células espermatogénicas poseen moléculas que son exclusivas de estas células y son reconocidas como "extrañas" (no propias) por el sistema inmunitario.
- Los espermatozoides se producen recién en la pubertad, mucho después de que la persona se ha tornado inmunocompetente, o sea capaz de reconocer moléculas extrañas y producir anticuerpos contra ellas.

Si las células espermatogénicas y los espermatozoides no permanecen aislados, la consecuencia es la producción de anticuerpos específicos contra estas células. Una respuesta inmunitaria de este tipo ocurre a veces luego de la vasectomía y en algunos casos de infertilidad. Después de la vasectomía se producen anticuerpos antiespermatozoide específicos conforme las células del sistema inmunitario son expuestas a los espermatozoides que puedan filtrarse desde el conducto deferente seccionado. Así, los espermatozoides ya no están aislados del sistema inmunitario dentro del sistema genital. En algunos casos de infertilidad se han encontrado en el semen anticuerpos antiespermatozoide específicos. Estos anticuerpos causan la aglutinación de los espermatozoides, lo cual impide su movimiento y su interacción con el óvulo.

p. 820). Cerca de su terminación los túbulos rectos se estrechan y su revestimiento epitelial cambia a simple cúbico.

Los túbulos rectos desembocan en la **red de Haller** o **red testicular**, una serie compleja de conductos anastomosados dentro del tejido conjuntivo muy vascularizado del mediastino testicular (Fig. 22.19). Los conductos de la red testicular están revestidos por un epitelio simple cúbico o cilíndrico bajo. Sus células poseen un solo cilio apical y relativamente pocas microvellosidades apicales cortas.

■ VÍAS ESPERMÁTICAS

Las vías espermáticas derivan del conducto mesonéfrico (de Wolff) y de los túbulos excretores mesonéfricos.

El desarrollo inicial de las células de Leydig y el comienzo de la secreción de testosterona estimulan el conducto mesonefrótico (de Wolff) para que se diferencie en la vía espermática del testículo en desarrollo (Fig. 22.20). La porción del conducto mesonéfrico contigua al esbozo testicular adquiere un trayecto contorneado y se diferencia en el **conducto del epidídimo**. Además, una cierta cantidad (más o menos 20) de los túbulos excretores mesonéfricos restantes en esta región entra en contacto con los cordones testiculares en desarrollo y por último se convierte en los **conductillos eferentes** (Fig. 22.21 y Lámina 88, p. 822), que conectan la red testicular en formación con el conducto del epidídimo. La porción distal del conducto mesonéfrico adquiere una gruesa cubierta de músculo liso y se convierte en el **conducto deferente**. El extremo del conducto mesonéfrico distal da origen al **conducto eyaculador** y a la **vesícula seminal**.

Los conductillos eferentes están revestidos por un epitelio seudoestratificado cilíndrico.

En el hombre unos 20 **conductillos eferentes** conectan los conductos de la **red testicular** en el borde superior del mediastino testicular con la porción proximal del **conducto del epidídimo**. Conforme los **conductillos eferentes** abandonan el testículo sufren un enrollamiento pronunciado y forman 6 a 10 masas cónicas, los **conos eferentes**, cuyas bases son parte de la cabeza del epidídimo. Los conos eferentes o conos del epidídimo, cada uno de unos 10 mm de largo, contienen conductos muy contorneados que miden 15 a 20 cm de longitud. En la base de los conos los conductillos eferentes desembocan en un conducto único, el conducto del epidídimo (véase la Fig. 22.4).

Los conductillos eferentes están tapizados por un epitelio seudoestratificado cilíndrico en el que hay cúmulos de células altas y bajas, lo cual le imparte a la superficie luminal el aspecto de dientes de sierra (véase la Fig. 22.21). Dispersas entre las células cilíndricas hay algunas células basales que actúan como células madre epiteliales. Las células cilíndricas altas son ciliadas. Las células bajas no ciliadas poseen muchas microvellosidades e invaginaciones canaliculares de la superficie apical, así como una gran cantidad de vesículas pinocíticas, cuerpos densos limitados por membrana, lisosomas y otras estructuras citoplasmáticas asociadas con la actividad endocítica. *La mayor parte del líquido secretado en los túbulos seminíferos se reabsorbe en los conductillos eferentes.*

El primer sitio de la vía espermática en que aparece una capa de músculo liso es el inicio de los conductillos eferentes. Las células musculares lisas forman una capa de varias células de espesor en la que éstas se disponen en la forma de una vaina circular en la pared del conductillo. Entremezcladas con las células musculares hay fibras elásticas. El transporte de los espermatozoides en los conductillos eferentes se realiza principalmente por la acción ciliar y la contracción de esta capa fibromuscular.

Epidídimo

El epidídimo es un órgano que contiene los conductillos eferentes y el conducto del epidídimo.

El **epidídimo** es una estructura con forma de semiluna que está apoyada sobre las superficies superior y posterior del testículo. Mide más o menos 7,5 cm de longitud y está compuesto por los **conductillos eferentes** y el **conducto del epidídimo**, junto con los vasos sanguíneos, el músculo liso y las cubiertas de tejido conjuntivo asociados (Fig. 22.22 y Lámina 88, p. 822). El conducto del epidídimo es un tubo muy enrollado que mide 4 a 6 m de longitud. En el epidídimo se describe una **cabeza**, un **cuerpo** y una **cola** (véase la Fig. 22.4). Los conductillos eferentes ocupan la cabeza y el conducto del epidídimo ocupa el cuerpo y la cola. Los espermatozoides nuevos que entran en el epidídimo, provenientes del testículo, maduran durante su paso a lo largo del conducto del epidídimo, donde adquieren movilidad y la capacidad de fecundar un oocito.

FIGURA 22.18 • **Diagrama que ilustra la regulación hormonal de la función reproductora masculina.** Las *flechas azules* indican la acción estimulante sobre el sistema; las *flechas rojas* indican el retrocontrol inhibidor. Para una explicación véase el texto.

Durante este proceso de maduración dependiente de andrógenos, la cabeza del espermatozoide se modifica por la adición de glucoconjugados del líquido epididimario que contienen el **factor discapacitante asociado con la superficie**. Este proceso, denominado **discapacitación**, inhibe de manera reversible la capacidad fecundante del espermatozoide. Más tarde, el factor discapacitante asociado con la superficie se libera durante el proceso de **capacitación** que ocurre en el sistema genital femenino justo antes de la fecundación. Después de madurar en el epidídimo, los espermatozoides pueden transportar su contenido haploide de DNA hasta el óvulo y luego de la capacitación pueden unirse a receptores de espermatozoides situados en la membrana pelúcida del óvulo. Esta unión desencadena la reacción acrosómica en la cual el espermatozoide utiliza las enzimas de su acrosoma para perforar la cubierta externa del oocito.

Las células principales del epitelio seudoestratificado del epidídimo poseen estereocilios.

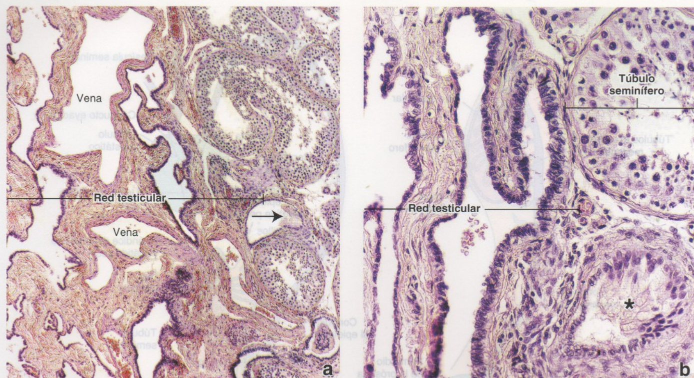


FIGURA 22.19 • Microfotografía de testículo humano. a. Este corte teñido con H-E incluye una parte del mediastino testicular. A la derecha aparecen túbulos seminíferos y a la izquierda los conductos anastomosados de la red testicular. La *flecha* señala la terminación de un túbulo recto cuya superficie luminal está tapizada sólo por células de Sertoli. En este sitio el contenido del túbulo se introduce en la red testicular, cuyos conductos tienen un epitelio simple cúbico. 70 ×. **b.** En esta imagen con más aumento de un corte apenas más profundo de la misma muestra se ve la red testicular (a la izquierda), un túbulo seminífero seccionado en sentido transversal (arriba, a la derecha) y la terminación de un túbulo recto (*asterisco*) en su desembocadura en la red testicular. Obsérvese el cambio brusco del revestimiento epitelial en este sitio. Como ya se mencionó, el epitelio de la red testicular es simple cúbico. 275 ×.

Al igual que la mayor parte de la vía espermática, el conducto del epidídimo también está revestido por un epitelio seudoestratificado cilíndrico (Fig. 22.23). En general contiene dos tipos celulares:

- **Células principales**, cuya altura varía entre unos 80 µm en la cabeza del epidídimo y unos 40 µm en la cola. Desde la superficie apical de estas células se extienden hacia la luz muchas microvellosidades modificadas largas e irregulares que reciben el nombre de **estereocilios** (Lámina 88, p. 822). La altura de los estereocilios varía desde 25 µm en la cabeza hasta unos 10 µm en la cola.
- **Células basales**, que son pequeñas y redondeadas y están apoyadas sobre la lámina basal. Son las células madre del epitelio del conducto.

Además, en los cortes histológicos son frecuentes los **linfocitos intraepiteliales** que reciben el nombre de **células del halo**. En condiciones normales el epitelio del epidídimo es el segmento más proximal de la vía espermática en el que hay linfocitos.

Las células epididimarias tienen función tanto absortiva como secretora.

La mayor parte del líquido que no es absorbido por los conductillos eferentes se reabsorbe en la porción proximal del epidídimo. Las células epiteliales también fagocitan cualquier cuerpo residual que no haya sido eliminado por las células de Sertoli, así como los espermatozoides que se degeneran en el conducto. El citoplasma apical de las células principales posee muchas invaginaciones a la altura de la base de los estereocilios, junto con vesículas cubiertas, cuerpos multivesiculares y lisosomas (Fig. 22.24).

Las células principales secretan glicerofosfocolina, ácido siálico y glucoproteínas que, además del glucocáliz y los esteroides, contribuyen a la maduración de los espermatozoides. Poseen una abundancia de cisternas del RER alrededor del núcleo de ubicación basal y un aparato de Golgi supranuclear de un tamaño digno de destacar. En el citoplasma apical también hay siluetas de REL y RER.

La cubierta de músculo liso del conducto del epidídimo gradualmente aumenta de espesor para adquirir tres capas en la cola.

En la cabeza del epidídimo y en la mayor parte del cuerpo, la cubierta muscular lisa consiste en una capa delgada de músculo liso circular que se parece a la de los conductillos eferentes. En la cola se añade una capa longitudinal interna y otra externa. Estas tres capas luego se continúan con las tres capas musculares lisas del conducto deferente, que es el segmento que sigue en la vía espermática (Lámina 89, p. 824).

Estas diferencias morfológicas corren parejas con diferencias en la función del músculo liso. En la cabeza y en el cuerpo del epidídimo las contracciones peristálticas rítmicas espontáneas sirven para mover los espermatozoides a lo largo del conducto. En la cola, que funciona como el reservorio principal de espermatozoides maduros, ocurren pocas contracciones peristálticas. Los espermatozoides maduros son impulsados hacia el conducto deferente por las con-

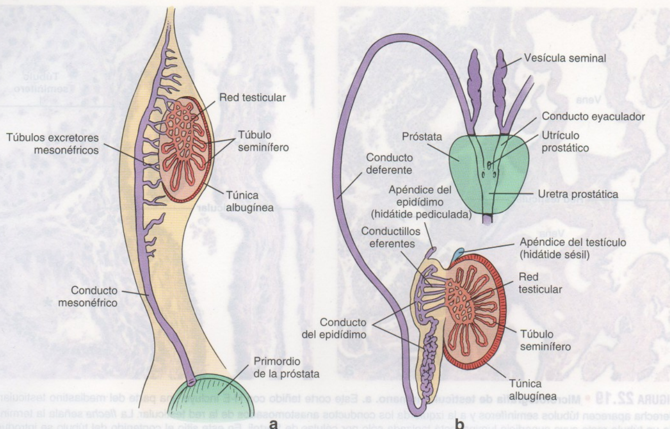


FIGURA 22.20 • **Diagrama esquemático del desarrollo de los conductos intratesticulares y de la vía espermática. a.** Este diagrama muestra el testículo en la séptima semana del desarrollo antes de su descenso hacia el saco escrotal. Obsérvese que el conducto mesonéfrico y sus túbulos dan origen a la vía espermática. **b.** Corte sagital de un testículo desarrollado por completo en su ubicación dentro del escroto. Obsérvese que la vesícula seminal, el conducto eyaculador, el conducto deferente, el epidídimo y los conductillos eferentes derivan del conducto mesonéfrico y de los túbulos excretores mesonéfricos. Los túbulos seminíferos, los túbulos rectos y la red testicular tienen su origen en la gónada indiferente. La próstata se desarrolla a partir del primordio prostático que se origina en la uretra pélvica.

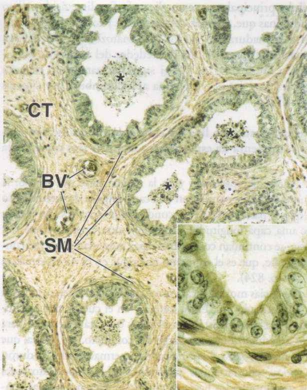


FIGURA 22.21 • **Microfotografía de los conductillos eferentes.** La muestra de esta microfotografía se tiñó con ácido pícrico y hematoxilina para ver mejor el componente epitelial de los conductillos eferentes, que consiste en un epitelio seudoestratificado cilíndrico. La superficie luminal tiene un aspecto irregular ondulado a causa de la alternancia de grupos de células cilíndricas altas y grupos de células cúbicas. Cada conductillo está rodeado por varias capas de células musculares lisas (*SM*) con orientación circular. En la luz de los conductillos hay espermatozoides aglomerados (*asteriscos*). La estroma está formada por tejido conjuntivo (*CT*) que contiene vasos sanguíneos (*BV*) de tamaños diversos. 120 ×. **Detalle.** En esta imagen con más aumento del epitelio seudoestratificado pueden verse bien las células cilíndricas y cúbicas que contienen pocos cilios. 500 ×.

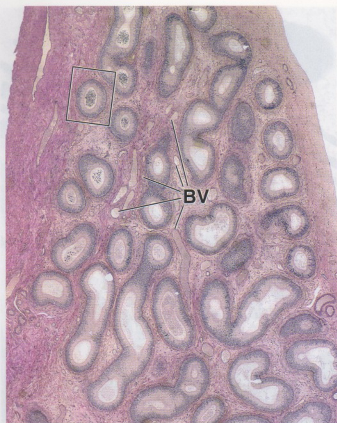


FIGURA 22.22 • **Microfotografía del epidídimo humano.** Esta microfotografía de un corte teñido con H-E muestra el muy tortuoso conducto del epidídimo. Un reflejo de su índole contorneada es la variedad de formas que adquieren los cortes del conducto. En el tejido conjuntivo hay muchos vasos sanguíneos (*BV*). Los vasos tienen la tendencia a seguir el trayecto del conducto; en consecuencia, éstos también exhiben formas diversas en los cortes. El corte del conducto incluido dentro del *rectángulo* se muestra con más aumento en la Figura 22.23. 30 ×.

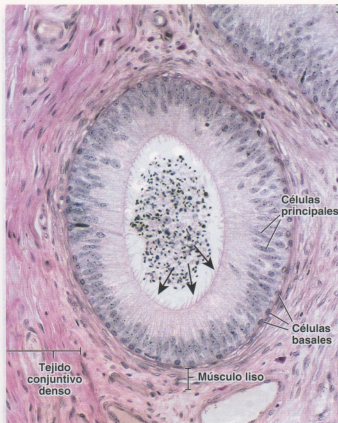


FIGURA 22.23 • **Microfotografía del conducto del epidídimo humano.** Este aumento mayor de la región contenida en el *rectángulo* de la Figura 22.22 permite ver los dos tipos celulares del epitelio epididimario: las células principales y las células basales. Desde la superficie apical de las células principales se extienden estereocilios (*flechas*). Los núcleos de las células basales son más bien esféricos y están situados cerca de la membrana basal, mientras que los núcleos de las células cilíndricas son alargados y se adecuan a la forma celular cilíndrica. Alrededor del epitelio del conducto hay una capa de células musculares lisas de disposición circular. La luz del conducto tiene espermatozoides en abundancia. 250 ×.

tracciones intensas de las tres capas musculares lisas luego de la estimulación nerviosa adecuada que se asocia con la eyaculación.

Conducto deferente

El conducto deferente es el segmento más largo de la vía espermática.

El **conducto deferente** es una continuación directa de la cola del epidídimo (véase la Fig. 22.1). Asciende a lo largo del borde posterior del testículo, cerca de los vasos y los nervios testiculares. Luego se introduce en el abdomen como un componente del cordón espermático al atravesar el conducto inguinal. El cordón espermático contiene todas las estructuras que se dirigen hacia el testículo o provienen de él. Además del conducto deferente, el cordón espermático contiene la arteria testicular, arterias pequeñas para el conducto deferente y el músculo cremáster, el plexo pampiniforme, vasos linfáticos, fibras nerviosas simpáticas y la rama genital del nervio genitofemoral. Todas estas estructuras están rodeadas por fascias derivadas de la pared abdominal anterior. Después de abandonar el cordón espermático, el conducto deferente desciende en la pelvis hasta la altura de la vejiga, donde su extremo distal se dilata para formar la **ampolla**. La ampolla del conducto deferente recibe el **conducto de la vesícula seminal** y continúa hasta la uretra a través de la próstata con el nombre de **conducto eyaculador**.

El conducto deferente está revestido por un epitelio seudoestratificado cilíndrico que se parece mucho al del epidídimo (Lámina 89, p. 824). Las células cilíndricas altas también poseen microvellosidades largas que se extienden dentro de la luz. Las células basales redondeadas se apoyan sobre la lámina basal. Pero a diferencia de lo que ocurre en el epidídimo, la luz del conducto no es lisa y regular. En los cortes histológicos (Fig. 22.25) la mucosa parece tener pliegues longitudinales profundos en la mayor parte de su longitud, lo cual es probable que sea causado por la contracción de la gruesa cubierta muscular del conducto (1 a 1,5 mm) durante la fijación.

La mucosa de la **ampolla del conducto deferente** tiene pliegues ramificados más altos que con frecuencia muestran divertículos glandulares. La cubierta muscular que rodea la ampolla es más delgada que la del resto del conducto deferente y las capas longitudinales desaparecen cerca del origen del conducto eyaculador. Parece que el epitelio de la ampolla y del conducto eyaculador tiene una función secretora. Las células poseen una gran cantidad de gránulos de pigmento amarillo. La pared el conducto eyaculador carece

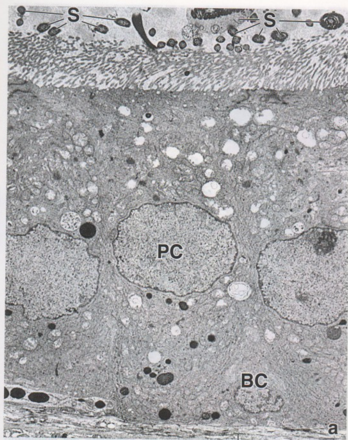




FIGURA 22.24 • **Microfotografía electrónica del epidídimo. a.** Microfotografía electrónica del epitelio del conducto del epidídimo en el cual se ven las células principales (*PC*) que llegan hasta la luz y las células basales (*BC*) limitadas a la porción basal del epitelio. En la luz aparecen siluetas de espermatozoides (*S*). El citoplasma apical de las células principales emite una gran cantidad de microvellosidades largas e irregulares llamadas estereocilios. 3.000 ×. **b.** Superficie apical de la célula epitelial con sus microvellosidades largas abundantes (estereocilios). En la luz se destaca la pieza intermedia de un espermatozoide (*S*). Las siluetas circulares claras pequeñas (*puntas de flecha*) corresponden a vesículas endocíticas. 13.000 ×.

de una capa muscular propia; el tejido fibromuscular de la próstata actúa como sustituto.

■ GLÁNDULAS SEXUALES ACCESORIAS

Vesículas seminales

Las dos vesículas seminales secretan un líquido con fructosa abundante.

Las **vesículas seminales** son dos glándulas tubulares alargadas y muy tortuosas que están situadas contra la pared posterior de la vejiga urinaria, paralelas a las ampollas de los conductos deferentes. Un conducto excretor corto que parte de cada vesícula seminal se combina con la ampolla del conducto deferente para formar el **conducto eyaculador**. Las vesículas seminales se originan como evaginaciones de los conductos mesonéfricos (de Wolff) en la región de la ampolla futura. La pared de las vesículas seminales contiene una mucosa, una capa de músculo liso delgada y una cubierta fibrosa (Fig. 22.26). La mucosa posee muchos pliegues primarios, secundarios y terciarios que aumentan la extensión de la superficie secretora (Lámina 91, p. 828). No obstante, todas las cavidades irregulares así formadas están en comunicación con la luz.

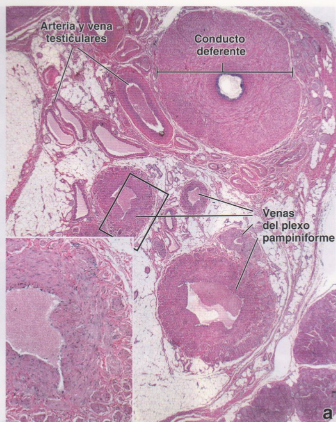
El epitelio seudoestratificado cilíndrico contiene células cilíndricas altas no ciliadas y células redondeadas bajas que están apoyadas sobre la lámina basal. Las células bajas parecen idénticas a las del resto de la vía espermática. Son las células madre de las que derivan las células cilíndricas. Las células cilíndricas exhiben la morfología de las células secretoras de proteínas, con un RER bien desarrollado y vesículas de secreción grandes en el citoplasma apical.

La **secreción de las vesículas seminales** es un material viscoso blanco amarillento. Contiene fructosa, que es el sustrato metabólico principal para los espermatozoides, junto con otros sacáridos simples, aminoácidos, ácido ascórbico y prostaglandinas. Aunque las prostaglandinas se aislaron inicialmente en la próstata (de ahí su nombre), en las vesículas seminales se sintetizan en gran cantidad. La contracción de la cubierta muscular lisa de las vesículas seminales durante la eyaculación expulsa su secreción hacia los conductos eyaculadores y contribuye a evacuar los espermatozoides de la uretra. La función secretora y la morfología de las vesículas seminales están bajo el control de la testosterona.

PRÓSTATA

La próstata, la más grande de las glándulas sexuales accesorias, se divide en varias zonas morfológicas y funcionales.

La **próstata** es la **glándula sexual accesoria** más grande del sistema genital masculino. Su forma y su tamaño son comparables a los de una nuez. La función principal de la próstata consiste en secretar un líquido claro, levemente alcalino (pH 7,29)



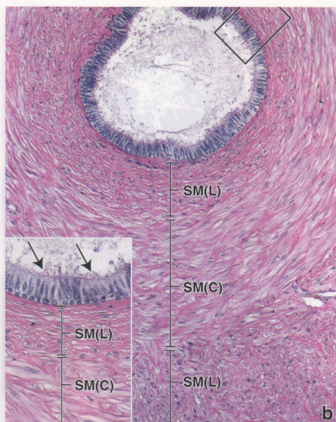


FIGURA 22.25 • **Microfotografía del cordón espermático humano. a.** Esta microfotografía muestra con poco aumento un corte transversal del cordón espermático que contiene varias estructuras, entre las que se señalan el conducto deferente, la arteria y la vena testiculares que lo acompañan y las venas del plexo pampiniforme. 15 ×. **Detalle.** Más aumento de una de las venas del plexo pampiniforme. Obsérvense los haces de células musculares lisas longitudinales (en corte transversal) en la túnica adventicia y la túnica íntima. 55 ×. **b.** En este corte transversal del conducto deferente se ve su pared muscular gruesa organizada en tres capas bien definidas: una longitudinal interna (*SM(L)*), una circular media (*SM(C)*) y una longitudinal externa (*SM(L)*). 100 ×. **Detalle.** Este aumento mayor permite ver mejor el epitelio seudoestratificado que tapiza la superficie luminal del conducto deferente. Las células principales altas poseen microvellosidades largas e irregulares (estereocilios) (*flechas*). Las células basales están situadas cerca de la membrana basal y contienen núcleos esferoidales. 215 ×.

que contribuye a la composición del semen. La glándula está ubicada en la pelvis, por debajo de la vejiga, donde rodea el segmento prostático de la uretra. Está compuesta por 30 a 50 glándulas tubuloalveolares dispuestas en tres capas concéntricas: una **capa mucosa** interna, una capa submucosa intermedia y una capa periférica que contiene las glándulas prostáticas principales (Fig. 22.27). Las glándulas de la capa mucosa secretan directamente hacia la uretra; las glándulas de las otras dos capas poseen conductos que desembocan en los senos prostáticos ubicados a cada lado de la cresta uretral en la pared posterior de la uretra.

El **parénquima de la próstata del adulto** está dividido en cuatro zonas que son anatómica y clínicamente distintas:

- La **zona central** rodea los conductos eyaculadores conforme atraviesan la próstata. Contiene alrededor del 25% del tejido glandular y es resistente tanto a los carcinomas como a la inflamación. En comparación con las otras zonas, las células de la zona central poseen características morfológicas distintivas (citoplasma apenas basófilo y más prominente y núcleos más grandes desplazados a diferentes alturas en las células contiguas). Hallazgos recientes indican que esta zona se origina embriológicamente en la inclusión de células del conducto mesonéfrico en la próstata en desarrollo.
- La **zona periférica** constituye el 70% del tejido glandular de la próstata. Rodea la zona central y ocupa la parte posterior y las porciones laterales de la glándula. **La mayor parte de los carcinomas prostáticos se originan en la zona periférica de la próstata. La zona periférica se puede palpar en el examen digital del recto (tacto rectal). Esta zona también es la más susceptible a la inflamación.**
- La **zona transicional** rodea la uretra prostática, constituye el 5% del tejido glandular prostático y contiene las glándulas mucosas. **En las personas mayores las células parenquimatosas de esta zona con frecuencia sufren una proliferación extensa (hiperplasia) y forman masas nodulares de células epiteliales. Dado que esta zona está muy cerca de la uretra prostática, estos nódulos pueden comprimir la uretra y causar dificultad miccional. Este trastorno se conoce como hiperplasia prostática benigna (BPH) y sus características clínicas se comentan en el Recuadro 22.4 (p. 811).**
- La **zona periuretral** contiene glándulas mucosas y submucosas. **En las etapas avanzadas de la BPH esta zona puede sufrir una proliferación patológica, pero sobre todo de los componentes de la estroma. Junto con los nódulos glandulares de la zona transicional, esta proliferación causa un aumento de la compresión uretral y una retención mayor de orina en la vejiga.**



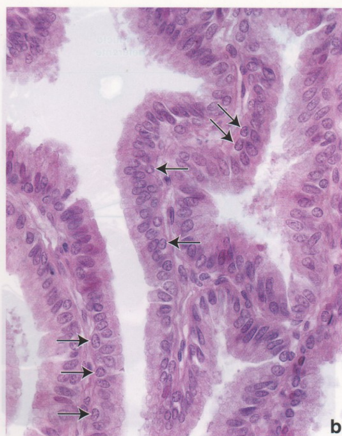


FIGURA 22.26 • **Microfotografía de la vesícula seminal humana. a.** En esta microfotografía aparece con poco aumento parte de un corte teñido con H-E de una vesícula seminal humana. Esta glándula es una estructura tubular tortuosa que en el corte exhibe lo que parecen varias luces aisladas. En realidad la luz es una sola. La mucosa se caracteriza por sus muchos repliegues (*flechas*) y está apoyada sobre una cubierta de músculo liso (*SM*) gruesa organizada en dos capas: una circular interna y otra longitudinal externa. 20 ×. **b.** Este aumento mayor muestra los pliegues de la mucosa tapizados por un epitelio seudoestratificado. Las *flechas* señalan las células basales. 500 ×.

Además, la superficie anterior de la próstata, por delante de la uretra, está ocupada por una **estroma fibromuscular** compuesta por tejido conjuntivo denso no modelado con una gran cantidad de fibras musculares lisas.

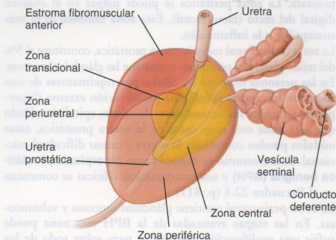


FIGURA 22.27 • **Dibujo esquemático de las zonas de la próstata humana.** Este dibujo ilustra con colores diferentes la ubicación relativa de las cuatro zonas de la próstata y la estroma fibromuscular anterior.

La proliferación del epitelio glandular prostático es regulada por la hormona dihidrotestosterona.

En cada una de las zonas prostáticas el epitelio glandular por lo general es simple cilíndrico pero pueden haber parcelas de epitelio simple cúbico, simple plano y a veces seudoestratificado (Fig. 22.28). Los alvéolos de las glándulas prostáticas, en especial los de las personas mayores, con frecuencia contienen **concreciones prostáticas (cuerpos amiláceos)** de formas y tamaños diversos, a menudo de hasta 2 mm de diámetro (véase la Fig. 22.28 y la Lámina 90, p. 826). En los cortes aparecen como cuerpos formados por laminillas concéntricas y se cree que son el producto de la precipitación del material de secreción alrededor de fragmentos celulares. Estos cuerpos pueden sufrir una calcificación parcial.

El **epitelio glandular** se encuentra bajo la influencia de las hormonas sexuales, como la testosterona y los andrógenos suprarrenales. Estas hormonas se introducen en las células secretoras del epitelio glandular y son convertidas en **dihidrotestosterona** (DHT) por la enzima **5α-reductasa**. La DHT es unas 30 veces más potente que la testosterona. La unión de la DHT al **receptor de andrógenos (AR)** produce un cambio de la conformación del receptor y su traslado desde el citoplasma hasta el núcleo celular. Aquí los dímeros fosforilados del complejo DHT-AR se unen a una secuencia específica del DNA, conocida como **elemento de respuesta a la hormona**, que está ubicada en las regiones promotoras de los genes diana. La función primaria del AR consiste en la estimulación

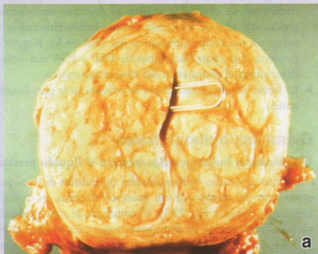
• RECUADRO 22.4 Correlación clínica: hipertrofia prostática benigna y cáncer de próstata

La **hipertrofia prostática benigna (hiperplasia nodular, BPH)** ocurre casi con exclusividad en las zonas transicional y periuretral y conduce a una obstrucción parcial o total de la uretra (Fig. F22.4.1a). Una teoría de amplia aceptación acerca de la patogenia de la BPH se relaciona con la acción de la dihidrotestosterona (DHT). La DHT se sintetiza en las células de la estroma por conversión a partir de testosterona circulante en presencia de 5α-reductasa. Una vez sintetizada, la DHT actúa como agente autocrino sobre las células de la estroma y como sustancia paracrina sobre las células epiteliales glandulares, lo cual determina su proliferación (Fig. F22.4.1b). Se cree que al alcanzar los 80 años todos los hombres han desarrollado BPH en mayor o menor medida.

Las opciones disponibles para el tratamiento de la BPH son varias. Los **tratamientos no invasores** incluyen fármacos (bloqueantes de los receptores α) para relajar el músculo liso prostático y disminuir la presión sobre la uretra comprimida. Ensayos clínicos han demostrado que los inhibidores de la 5α-reductasa disminuyen la concentración de DHT y así reducen el tamaño de la próstata y la obstrucción uretral.

Las opciones de **tratamiento con invasión mínima** utilizan energía de radiofrecuencia, de microondas o láser para destruir el tejido prostático que causa la obstrucción uretral. Estos procedimientos comprenden la coagulación láser intersticial (ILC), la hipertermia por microondas y la ablación transuretral con aguja (TUNA = *transurethral needle ablation*). Por último, varios **procedimientos quirúrgicos** se utilizan para extraer regiones hipertrofiadas de la glándula prostática. Éstos comprenden la incisión prostática transuretral (TUIP = *transurethral incision of the prostate*), una extirpación transuretral más extensa de la próstata o prostatectomía transuretral (TURP = *transurethral resection of the prostate*) y, desde hace poco, una modificación del procedimiento TURP que utiliza energía láser para vaporizar el tejido prostático y recibe el nombre de vaporización fotoselectiva de la próstata con sistema láser de luz verde (GreenLight™ PVP = *photoselective vaporization of the prostate*).

El **cáncer de próstata** es uno de los cánceres más comunes en el varón: el riesgo de adquirir cáncer prostático es 16,7% (1 de cada 6). La incidencia del cáncer prostático aumenta con la edad y se calcula que lo padece el 70% de los hombres entre los 70 y los 80 años. Los tumores suelen desarrollarse en la zona periférica de la glándula. Antes, la detección temprana era infrecuente porque la proliferación anormal del tumor no comprime la uretra y no produce síntomas que necesiten atención inmediata. En consecuencia, el cáncer de próstata a menudo ya era inoperable para el momento en que se descubría. Sin embargo, a fines de la década de 1980, la introducción de las detecciones de PSA (antígeno prostático específico) para el cáncer prostático ha



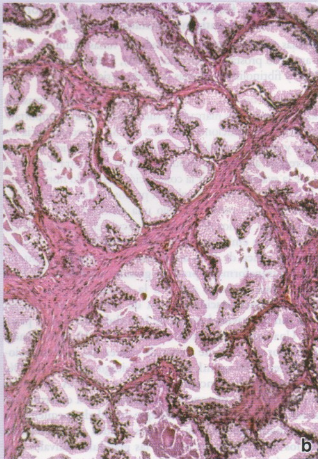


FIGURA F22.4.1 • Hiperplasia prostática benigna (BPH). **a.** Esta fotografía muestra un corte horizontal a través de la próstata de un paciente con BPH. En la superficie del corte aparecen múltiples nódulos bien definidos que comprimen la uretra prostática (*señalada con un sujetapapeles*). **b.** Microfotografía de glándulas prostáticas que permite ver la hipertrofia del epitelio que tapiza su superficie luminal. Obsérvese que las células forman pliegues que sobresalen en la luz de las glándulas. 200 × (Rubin E, Gorstein F, Schwarting R, Strayer DS. Rubin's Pathology, 4th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2004; Fig. 17-40. Reproducido con autorización).

(continúa)

RECUADRO 22.4 Correlación clínica: hipertrofia prostática benigna y cáncer de próstata (Cont.).

aumentado en forma espectacular el diagnóstico temprano de esta enfermedad. La prueba del PSA ha revolucionado la detección temprana, el manejo clínico y el seguimiento de los pacientes con cáncer de próstata y este antígeno se considera uno de los mejores marcadores biomédicos disponibles en la actualidad en el campo de la oncología. Su uso en conjunto con el examen digital anual del recto en los programas de detección del cáncer prostático ha aumentado significativamente el diagnóstico temprano de la enfermedad.

El sistema de gradación más difundido para predecir el comportamiento del tumor y el índice de supervivencia de los pacientes con cáncer de próstata se conoce como **puntaje de Gleason**. Se evalúa el tejido de dos biopsias de las regiones más grandes de cáncer prostático y se le asignan grados que van del 1 al 5. El grado 1 indica células bien diferenciadas, que constituyen la forma de cáncer menos agresiva y de crecimiento más lento. El grado 5 se otorga a las células poco diferenciadas que son características de los cánceres de crecimiento más rápido. Estos grados, cuando se suman, constituyen un puntaje de Gleason entre 2 y 10. Cuanto más alto el puntaje, más grande la posibilidad de que el cáncer prolifere y se disemine con rapidez.

El tratamiento del cáncer consiste en cirugía, radioterapia o ambas modalidades para los pacientes con la patología localizada. La terapia hormonal es el tratamiento de elección para el cáncer avanzado con metástasis. Dado que las células del cáncer prostático dependen de los andrógenos, el objetivo del tratamiento es privarlas de testosterona por medio de la orquiectomía (extirpación testicular) o por medio de la administración de estrógenos o agonistas de la hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH) para suprimir la producción de la testosterona. A pesar del tratamiento, el pronóstico de los pacientes con metástasis no es bueno.

o la inhibición directa de la transcripción génica específica. **La DHT estimula la proliferación del epitelio prostático normal y la proliferación y el crecimiento de la BPH y el cáncer de próstata dependiente de andrógenos.**

La próstata secreta fosfatasa ácida prostática (PAP), fibrinolisina, ácido cítrico y antígeno prostático específico (PSA).

Las células epiteliales prostáticas producen varias enzimas, en particular antígeno prostático específico (PSA), fosfatasa ácida prostática (PAP) y fibrinolisina, además de ácido cítrico.

- El **antígeno prostático específico (PSA)**, una serina proteasa de 33 kDa, es uno de los marcadores tumorales de mayor importancia clínica. En condiciones normales el PSA se secreta hacia los alvéolos y en última instancia se incorpora en el líquido seminal. La secreción alveolar es expulsada hacia la uretra prostática durante la eyaculación por la contracción del tejido fibromuscular de la próstata. Dado que el PSA predominantemente se libera en la secreción prostática, sólo una cantidad muy reducida (por lo general menos de 4 ng/mL) circula en la sangre de un varón sano. **Sin embargo, en el cáncer de próstata, la concentración sérica de PSA aumenta; en este caso el epitelio prostático transformado produce grandes cantidades de PSA que en forma anómala pasan a la circulación. Por consiguiente, la concentración elevada de PSA está en relación directa con la actividad mayor de las células del cáncer prostático. Una concentración de PSA entre 4 y 10 ng/mL indica alrededor del 25% de riesgo de cáncer; las concentraciones mayores de 10 ng/mL indican un riesgo superior al 67%. El aumento de la concentración sérica de PSA se utiliza como marcador de presencia y progresión de la enfermedad. Recientemente se está aceptando que cantidades pequeñas de PSA también aparecen en muchos tejidos no prostáticos como los de la mama, el ovario, las glándulas salivales y el hígado, así como en tumores diversos. Asimismo cabe destacar que las concentraciones elevadas de PSA circulante pueden estar asociadas con trastornos benignos (no neoplásicos) como la prostatitis (inflamación de la próstata), la isquemia prostática o la BPH.**
- La **fosfatasa ácida prostática (PAP)**, de 100 kDa, es una enzima que regula la proliferación celular y el metabolismo del epitelio glandular de la próstata. **Dado que en los pacientes con metástasis de cáncer prostático se detectan concentraciones séricas elevadas de PAP, esta enzima habitualmente se utiliza como un marcador alternativo del PSA en los tumores de la próstata. Las cuantificaciones de PAP y PSA son útiles para determinar el pronóstico del cáncer prostático.**
- La **fibrinolisina** secretada por la próstata sirve para licuefacer el semen.

Glándulas bulbouretrales

Las glándulas bulbouretrales secretan el líquido preseminal.

Las dos **glándulas bulbouretrales (glándulas de Cowper)** son estructuras del tamaño de un guisante ubicadas en el diafragma urogenital (véase la Fig. 22.1). El conducto de cada glándula atraviesa la fascia inferior del diafragma urogenital y se une a la porción inicial de la uretra esponjosa. Estas glándulas son tubuloalveolares compuestas que desde el punto de vista estructural se parecen a glándulas secretoras de moco (Fig. 22.29). El epitelio simple cilíndrico, cuya altura varía mucho de acuerdo al estado funcional de la glándula, está bajo el control de la testosterona.

La secreción glandular clara, de tipo mucoso, contiene una gran cantidad de galactosa y galactosamina, ácido galacturónico, ácido siálico y metilpentosa. **La estimulación sexual determina que se libere la secreción, la cual constituye la porción principal del líquido preseminal y es probable que sirva para lubricar la uretra esponjosa.**

■ SEMEN

El **semen** contiene líquido y espermatozoides del testículo y productos de secreción del epidídimo, del conducto deferente, de la próstata, de las vesículas seminales y de las glándulas bulbouretra-

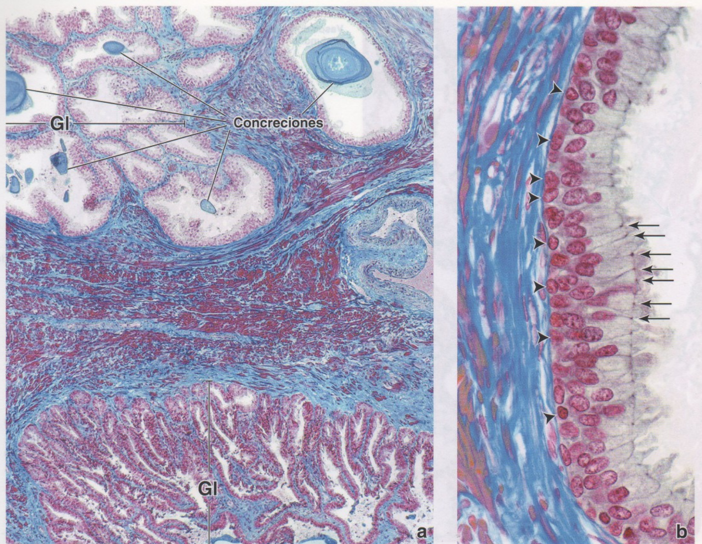


FIGURA 22.28 • **Microfotografía de la próstata humana. a.** En esta muestra teñida con el método de Mallory-Azan se ven las glándulas tubuloalveolares (*Gl*) y el tejido fibromuscular que forma los tabiques entre el tejido glandular. Dentro de las luces aparecen concreciones prostáticas de tamaños diversos. La tinción utilizada para este corte sirve para distinguir con facilidad el componente de músculo liso (teñido de *rojo*) del componente de tejido conjuntivo denso (teñido de *azul*) de la estroma. 60 ×. **b.** En esta imagen con más aumento aparece una región en la cual el epitelio glandular es seudoestratificado. Los núcleos redondeados contiguos al tejido conjuntivo (*puntas de flecha*) pertenecen a las células basales. Los núcleos que son más alargados y están más lejos de la base del epitelio pertenecen a las células secretoras. Obsérvense las barras terminales (*flechas*) que son obvias en la región apical de estas células. Las regiones teñidas de rojo dentro del tejido conjuntivo denso corresponden a células musculares lisas. 635 ×.

les. Es alcalino y contribuiría a neutralizar el medio ácido de la uretra y la vagina. El semen también contiene prostaglandinas que ejercerían influencia sobre el tránsito de los espermatozoides en los sistemas genitales masculino y femenino y desempeñarían un papel en la implantación del producto de la fecundación.

El promedio del volumen de semen emitido en una eyaculación es de unos 3 mL. Cada mililitro de semen contiene normalmente hasta 100 millones de espermatozoides. Se calcula que el 20% de los espermatozoides en cualquier eyaculación es morfológicamente anormal y casi el 25% carece de movilidad.

PENE

La erección del pene comprende el llenado de los espacios vasculares de los cuerpos cavernosos y del cuerpo esponjoso.

El **pene** consiste principalmente en dos masas dorsales de tejido eréctil (**cuerpos cavernosos**) y una masa ventral del mismo tejido (**cuerpo esponjoso**) en el que está incluido el segmento esponjoso de la uretra. Una capa fibroelástica densa, la **túnica albugínea**, enlaza los tres cuerpos y forma una cápsula alrededor de cada uno (Fig. 22.30). Los cuerpos cavernosos contienen una abundancia de espacios vasculares amplios de forma irregular que están revestidos por un epitelio simple plano (endotelio). Estos espacios están rodeados por una capa delgada de músculo liso que forma trabéculas dentro de la túnica albugínea que interconectan y entrecruzan el cuerpo cavernoso. Es frecuente ver los haces irregulares de músculo liso en la forma de “almohadillas subendoteliales” alrededor de los espacios vasculares irregulares (Fig. 22.31). El tejido conjuntivo intersticial contiene muchas terminaciones nerviosas y vasos linfáticos. Los espacios vasculares aumentan de tamaño y adquieren una rigidez mayor al llenarse de sangre, que proviene sobre todo de las **arterias helicinas**. Estas arterias se dilatan durante la erección

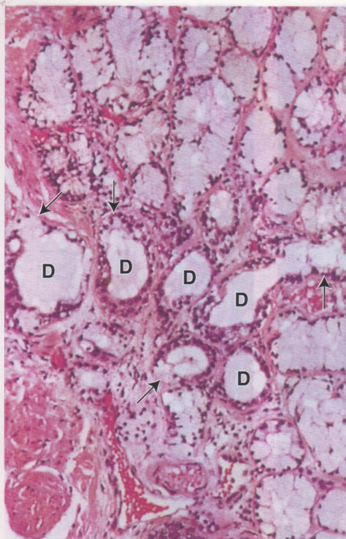


FIGURA 22.29 • **Microfotografía de una glándula bulbouretral humana.** Esta microfotografía es de un corte teñido con H-E de una glándula bulbouretral, que es tubuloalveolar compuesta. El epitelio está formado por células cilíndricas secretoras de moco. Los núcleos se hallan desplazados contra la base celular por el material de secreción acumulado dentro de las células. El aspecto del citoplasma es el típico de las células mucosecretoras. Obsérvense varios conductos (*D*) revestidos por un epitelio simple cilíndrico. Estos conductos se reunirán para formar un solo conducto excretor. En algunos sitios los conductos poseen células secretoras de moco (*flechas*). 40 ×.

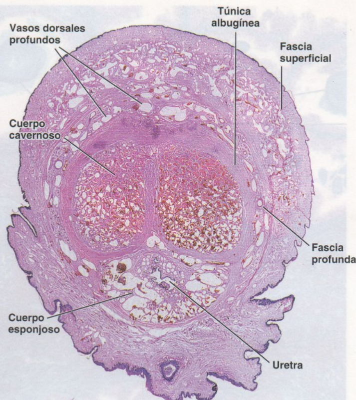


FIGURA 22.30 • **Microfotografía de un corte histológico del pene.** Esta microfotografía muestra un corte transversal del pene, cerca de su extremo proximal, que se tiñó con H-E. Obsérvese la disposición de los cuerpos cavernosos y del cuerpo esponjoso; este último contiene la uretra. 3 ×.

(véase el Recuadro 22.5) para aumentar el flujo sanguíneo al pene. Entre la arteria profunda del pene y el sistema venoso periférico hay una anastomosis arteriovenosa (AV) (Recuadro 22.5).

La piel del pene es fina y está poco adherida al tejido conjuntivo laxo subyacente excepto a la altura del **glande**, donde es muy delgada y está firmemente adherida. La piel del glande es tan fina que la sangre dentro de sus venas musculares anastomosadas de gran calibre que drenan el cuerpo esponjoso puede impartirle un color azulado. En el celular subcutáneo no hay tejido adiposo. No obstante, hay una capa delgada de músculo liso que es continua con el dartos del escroto. En los varones no circuncidados el glande está cubierto por un repliegue de la piel llamado **prepucio**, que en su superficie interna es similar a una mucosa. En la piel del pene hay muchas glándulas sebáceas ubicadas justo proximales con respecto al glande.

El pene está inervado por nervios somáticos, simpáticos y parasimpáticos. Distribuidas por todos los tejidos del pene hay una gran cantidad de terminaciones nerviosas sensitivas. Las fibras motoras viscerales simpáticas y parasimpáticas inervan el músculo liso de las trabéculas de la túnica albugínea y los vasos sanguíneos. Tanto las fibras nerviosas motoras viscerales como las sensitivas cumplen una función esencial en las respuestas de erección y eyaculación.

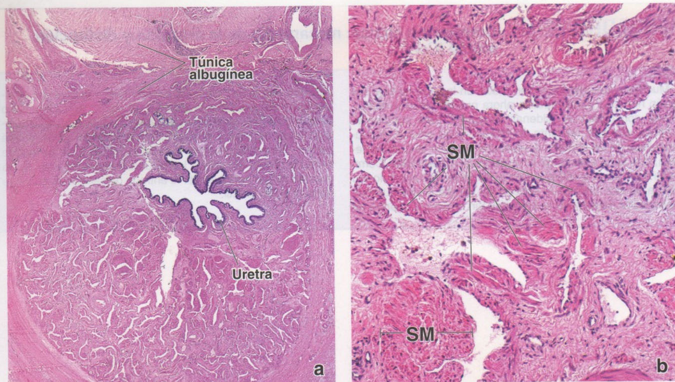


FIGURA 22.31 • **Microfotografía del cuerpo esponjoso. a.** En esta microfotografía de un corte teñido con H-E se ve el cuerpo esponjoso y la uretra. 20 ×. **b.** Este aumento mayor del cuerpo esponjoso permite ver la gran cantidad de espacios vasculares con forma irregular. Obsérvese la capa circundante de músculo liso (*SM*) que forma las "almohadillas subendoteliales". 135 ×.

• RECUADRO 22.5 Correlación clínica: mecanismo de la erección y disfunción eréctil

La **erección del pene** es un fenómeno vascular iniciado por el SNC y mantenido por interacciones complejas entre fenómenos vasculares y nerviosos. El SNC responde a estímulos externos o internos (impulsos sensitivos, percepciones, deseos, etc.) en los que interviene la inervación simpática y parasimpática del pene.

La **estimulación parasimpática** inicia la erección por relajación de las células musculares lisas trabeculares y la dilatación de las arterias helicinas. Esto conduce a la expansión de los cuerpos cavernosos y, en menor grado, del cuerpo esponjoso. La sangre arterial se acumula en estos tejidos eréctiles por compresión de las vénulas contra la túnica albugínea no distensible. Este proceso se conoce como **mecanismo venooclusivo corporal**. La túnica albugínea también comprime las venas más grandes que drenan sangre de los cuerpos cavernosos de modo que también se bloquea el drenaje venoso, cuya consecuencia es la tumefacción y la rigidez del pene.

Dos neuromediadores, la acetilcolina y el óxido nítrico, participan en la relajación del músculo liso durante la iniciación y el mantenimiento de la erección peniana.

- **Acetilcolina**, que es liberada por las terminaciones nerviosas parasimpáticas y actúa principalmente sobre las células endoteliales que tapizan los espacios vasculares de los cuerpos cavernosos. Esto causa la liberación del péptido intestinal vasoactivo (VIP) y, lo que es más importante, óxido nítrico.
- **Óxido nítrico (NO)**, que activa la guanilato ciclasa en las células musculares lisas trabeculares para producir guanosina monofosfato cíclico (cGMP). La cGMP determina que las células musculares lisas se relajen.

La **estimulación simpática** termina la erección peniana al causar la contracción de las células musculares lisas trabeculares y de las arterias helicinas. Estos acontecimientos disminuyen el flujo sanguíneo hacia los cuerpos cavernosos y reducen la presión de la sangre en el tejido eréctil a la presión venosa normal. La presión menor dentro del cuerpo cavernoso permite que las venas que vacían estas estructuras se abran y drenen el exceso de sangre.

La **disfunción eréctil (ED)** es la incapacidad de lograr y mantener una erección peniana adecuada para completar un coito satisfactorio. Una irrigación arterial adecuada es crucial para la erección y, por ende, cualquier trastorno que disminuya el flujo sanguíneo hacia los cuerpos cavernosos puede causar una insuficiencia eréctil.

(*continúa*)

RECUADRO 22.5 Correlación clínica: mecanismo de la erección y disfunción eréctil (Cont.).

Muchos casos de disfunción eréctil en los que no hay una lesión nerviosa parasimpática ahora pueden tratarse eficazmente con citrato de sildenafil (Viagra®). Este compuesto potencia el efecto relajante del NO sobre las células musculares lisas de los cuerpos cavernosos al inhibir la fosfodiesterasa, que tiene a su cargo la degradación de la cGMP. Como ya se mencionó, la cGMP causa la relajación del músculo liso que, a su vez, permite la entrada de sangre en los cuerpos cavernosos para iniciar la erección. Sin embargo, cuando ha ocurrido una lesión nerviosa parasimpática (p. ej., una complicación de la cirugía prostática), el citrato de sildenafil no tiene efecto porque el fenómeno que comprende la estimulación parasimpática y la liberación de acetilcolina no puede ocurrir. Sin acetilcolina no hay óxido nítrico y no se puede producir cGMP. Sin cGMP, las células musculares lisas no se pueden relajar para permitir la entrada de sangre para que se llene el tejido eréctil.

• LÁMINA 86 Testículo I

El sistema genital masculino está formado por los **testículos**, los **epidídimos** y las **vías espermáticas**, así como por las glándulas sexuales accesorias y el pene. Las funciones del testículo son la producción de **espermatozoides** y la síntesis y la secreción de *andrógenos*, en especial *testosterona*. Los fenómenos de división celular que conducen a la formación de los espermatozoides maduros comprenden tanto divisiones normales (**mitosis**) como una división reductora (**meiosis**) para lograr una cantidad cromosómica haploide y un contenido haploide de DNA. La secreción de andrógenos por el testículo comienza al principio de la vida fetal y es indispensable para que continúe el desarrollo normal del feto masculino. En la pubertad la reanudación de la secreción de andrógenos inicia y mantiene la producción de espermatozoides (**espermatogénesis**), la secreción por las glándulas sexuales accesorias (p. ej., **próstata** y **vesículas seminales**) y el desarrollo de las características sexuales secundarias.

Testículo, simio, H-E, 65 ×.

En este corte del testículo pueden verse los **túbulos seminíferos** y la **túnica albugínea** *(TA)*, que es la cápsula del órgano. Desde esta cápsula muy gruesa se extienden tabiques de tejido conjuntivo *(S)* que dividen el órgano en compartimientos. Cada compartimiento contiene varios túbulos seminíferos y constituye un lobulillo *(L)*. En la porción interna de la cápsula (conocida como túnica vasculosa) y en los tabiques de tejido conjuntivo hay vasos sanguíneos *(BV)*.

Los túbulos seminíferos son contorneados; por consiguiente, su aspecto en un corte es variable. No es infrecuente que la pared de un túbulo se seccione en forma tangencial, por lo que la luz, que no es visible, parece reemplazada por un cúmulo macizo de células *(X)*.

Túbulos seminíferos, testículo, simio, H-E, 400 ×.

En la inspección con más aumento, como lo permite esta microfotografía, se ve una población de células intersticiales que aparecen en grupos pequeños y están en el espacio que hay entre los túbulos contiguos. Éstas son sobre todo las **células de Leydig** *(LC)*, la fuente principal de testosterona en el varón. Se identifican con facilidad por su ubicación, su núcleo redondeado pequeño y su citoplasma eosinófilo. En asociación estrecha con las células de Leydig también hay macrófagos, pero su cantidad es menor. Estas células son difíciles de identificar en los cortes teñidos con H-E.

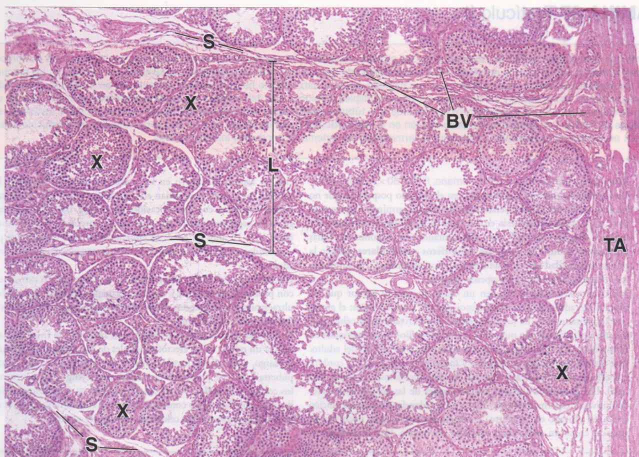
Alrededor del epitelio de cada túbulo seminífero hay una capa de células aplanadas muy juntas, que forman una cubierta semejante a una vaina. En el hombre esta capa celular que recubre el epitelio del túbulo tiene varias células de espesor. Las células de esta cubierta peritubular exhiben características mioides y explican la lenta actividad peristáltica de los túbulos. Por fuera de la capa mioide hay un vaso linfático amplio que ocupa un espacio extenso entre los túbulos. Sin embargo, en los cortes histológicos de rutina los vasos linfáticos suelen estar colapsados y, por ende, no se pueden reconocer. Los elementos celulares que rodean el epitelio del túbulo forman lo que se conoce como **lámina propia** *(LP)* o tejido limitante. Como lámina propia, es atípica porque el tejido conjuntivo no es laxo. Por cierto, en circunstancias normales es llamativa la falta de linfocitos y otros tipos celulares relacionados con el sistema inmunitario.

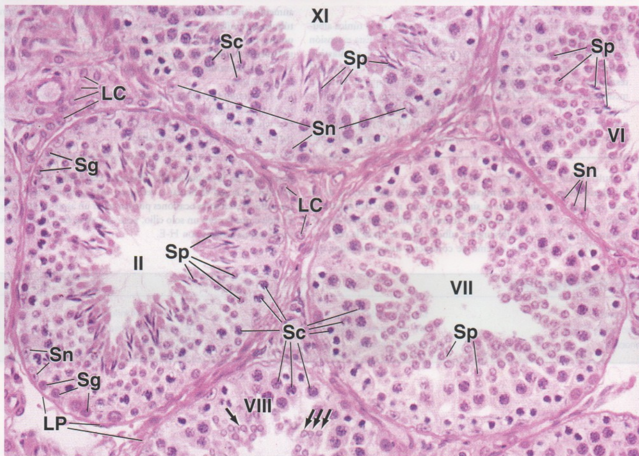
Al examinar el epitelio de los túbulos descubrimos dos clases de células: una población proliferante de células espermatogénicas y una población no proliferante de células sustentaculares o de Sertoli. Las células de Sertoli son mucho más escasas y pueden reconocerse por sus núcleos pálidos alargados *(Sn)* y su nucléolo conspicuo. El citoplasma de estas células se extiende desde la periferia hasta la luz del túbulo.

Las **células espermatogénicas** consisten en generaciones celulares sucesivas dispuestas en capas concéntricas. Así, los espermatogonios *(Sg)* están en la periferia. Los espermatocitos *(Sc)*, la mayor parte de los cuales tienen un núcleo grande y redondeado con un patrón cromatínico distintivo (porque su cromatina se está reorganizando), están ubicados por encima de los espermatogonios. La población de espermátides *(Sp)* está formada por una generación o dos y ocupa el sitio más cercano a la luz. Los túbulos de esta microfotografía se han identificado de acuerdo a su etapa de desarrollo. El túbulo del ángulo superior derecho está en el estadio VI. En esta etapa la población de espermátides maduras (identificadas por sus cabezas basófilas y sus flagelos filiformes eosinófilos que sobresalen hacia la luz) está en proceso de liberarse (espermiogénesis). La generación más joven de espermátides está compuesta por células redondeadas, cada una con un núcleo esferoidal. Siguiendo el sentido de las agujas del reloj, el túbulo que se señala como en estadio VII está un poco más avanzado. Aquí las espermátides maduras han desaparecido. Al progresar hacia el estadio VIII, que corresponde al túbulo que está contra el borde inferior de la microfotografía, se ve que la población de espermátides está sufriendo un cambio en la forma de los núcleos. Obsérvense los núcleos con un polo ahusado *(flechas)*. En el túbulo que está contra el borde superior de la microfotografía (estadio XI) se ve una maduración mayor de las espermátides. Por último, en el túbulo señalado en estadio II, que está a la izquierda, la maduración de las espermátides luminales es aún mayor y con el inicio del nuevo ciclo (estadio I) ahora hay una población de espermátides nuevas. Mediante el examen de la población de espermátides y la determinación de la cantidad de generaciones (p. ej., una o dos) y del grado de maduración que hay es posible calcular, con la ayuda de una cartilla, el estadio en que está un túbulo dado.

REFERENCIAS

BV, vasos sanguíneos
L, lobulillo
LC, células de Leydig
LP, lámina propia
S, tabiques de tejido conjuntivo
Sc, espermatocitos
Sg, espermatogonios
Sn, núcleos de células de Sertoli
Sp, espermátides
TA, túnica albugínea
X, corte tangencial de un túbulo seminífero en el cual no se ve la luz
flechas, núcleos de espermátides con modificaciones iniciales de su forma


S
X
BV
X
L
S
TA
X
X
S


XI
Sc
Sp
Sp
LC
Sn
VI
Sg
Sn
LC
Sp
II
VII
Sc
Sp
Sn
Sg
VIII
LP

• LÁMINA 87 Testículo II

Mientras que el testículo maduro se caracteriza por los túbulos seminíferos, el órgano inmaduro se caracteriza por la presencia de cordones celulares formados por un epitelio de **células sustentaculares (de Sertoli)** que rodean **gonocitos** ocasionales, los cuales son los precursores de los espermatogonios y cuyos precursores han migrado desde el saco vitelino hasta la gónada embrionaria en formación. En la pubertad estos cordones se canalizan y los gonocitos inician las múltiples divisiones que dan origen a los **espermatogonios** que, a su vez, se dividirán y se diferenciarán en los espermatozoides maduros. Los **túbulos seminíferos** terminan como **túbulos rectos** que están revestidos sólo por células de Sertoli. Los túbulos rectos desembocan en la **red testicular** o **red de Haller**, que es una serie compleja de conductos anastomosados en el mediastino testicular y constituye la terminación del sistema de conductos intratesticulares.

Testículo prepuberal, neonato humano, H-E, 180 ×; detalle 360 ×.

En el testículo antes de la pubertad o en el testículo pospuberal que no ha descendido faltan los diversos tipos de células germinales representativas de la espermatogénesis en los túbulos seminíferos maduros. En lugar de ello, los "túbulos" están representados por cordones de células que carecen de luz. Los **cordones seminíferos** o **testiculares** exhiben la misma tortuosidad que en el adulto; la túnica albugínea *(TA)*, aunque es más delgada, tiene el mismo espesor relativo.

Los cordones seminíferos tienen un diámetro mucho menor que los túbulos del adulto y están compuestos por dos tipos celulares: el gonocito (espermatogonio de primera generación) derivado de la célula germinativa primordial que migra desde el saco vitelino hasta la gónada en formación y una célula que se parece a las células de Sertoli del adulto. Este último tipo celular predomina y forma la mayor parte del cordón. Las células son cilíndricas y sus núcleos están cercanos a la membrana basal. Los **gonocitos** *(G)* son los precursores de las células germinales definitivas o espermatogonios. Son células redondeadas con un núcleo esferoidal ubicado en su centro. El citoplasma se tiñe muy poco y suele aparecer como un anillo claro alrededor del núcleo. Esto le da al gonocito un aspecto distintivo en los cortes histológicos (**detalle**). Por lo general, los gonocitos se sitúan en la periferia del cordón, pero muchos también aparecen con una ubicación más central. Los gonocitos dan origen a los espermatogonios que comienzan a proliferar en los varones de entre 10 y 13 años de edad. El epitelio seminífero entonces se puebla con células en diversas etapas de la espermatogénesis, como se ve en el adulto.

Los cordones epiteliales están rodeados por una capa o dos de células con prolongaciones largas y núcleos aplanados. Desde el punto de vista ultraestructural, se parecen a fibroblastos y dan origen a las células mioides peritubulares del adulto.

Las células intersticiales (de Leydig) son muy obvias en el neonato, lo cual es un reflejo de los efectos residuales de las hormonas maternas. Sin embargo, estas células involucionan y no vuelven a ser obvias hasta la pubertad. En este preparado las **células de Leydig** *(LC)* aparecen entre los cordones (**detalle**). Son ovoides o poliédricas y están muy apiñadas, de modo que las células contiguas entran en contacto. En general tienen el mismo aspecto que las células de Leydig del adulto.

Mediastino testicular, testículo, simio, H-E, 65 ×.

En la parte posterior del testículo el tejido conjuntivo de la túnica albugínea se extiende más profundamente dentro del órgano. Esta extensión en profundidad del tejido conjuntivo recibe el nombre de **mediastino testicular**. Contiene una red de conductos anastomosados llamada **red testicular**. En la microfotografía sólo aparece una pequeña parte del mediastino testicular *(MT)*. La imagen incluye además algunos túbulos seminíferos *(ST)* en la parte superior y, por casualidad, el sitio donde uno de los túbulos desemboca en la red testicular *(RT)*. Esto puede verse en la región delimitada por el *rectángulo*, que se muestra con más aumento en la microfotografía de abajo. Como ya se mencionó, los túbulos seminíferos se disponen formando un asa cuyos extremos están unidos a la red testicular. Los túbulos seminíferos desembocan en la red testicular a través de los túbulos rectos. Los túbulos rectos son muy cortos y están revestidos por células similares a las de Sertoli; no tienen células germinales.

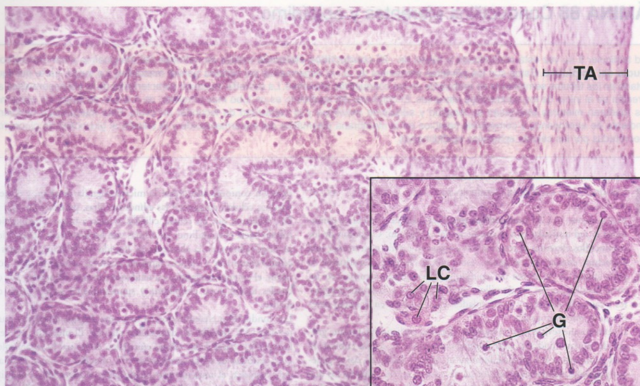
El tejido conjuntivo del mediastino testicular es muy denso, aunque no posee otras características especiales ni tampoco tiene músculo liso. En este tejido conjuntivo hay adipocitos *(AC)* y vasos sanguíneos *(BV)*, en particular venas de tamaño variable.

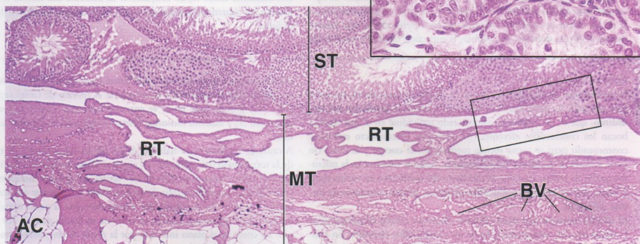
Túbulo recto, testículo, simio, H-E, 400 ×.

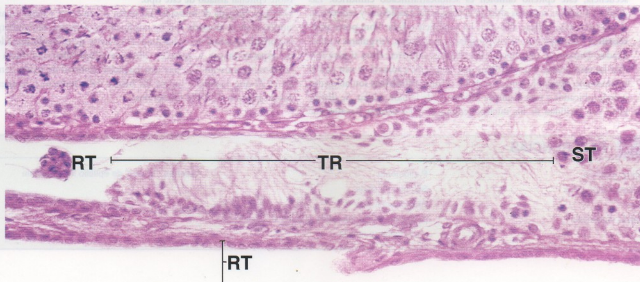
El **túbulo recto** *(TR)* de esta microfotografía parece que termina de un lado antes que del otro. Esto es simplemente un reflejo del ángulo de corte. Sin embargo, en el sitio donde termina el túbulo recto, el revestimiento epitelial se torna súbitamente cúbico. Aquí se inicia la red testicular *(RT)*, la cual es un sistema de conductos anastomosados que desemboca en los conductillos eferentes. Las células del revestimiento epitelial de la red testicular a veces son más aplanadas (pavimentosas) que cúbicas y en otras ocasiones pueden tener un aspecto cilíndrico bajo. Es típico que posean un solo cilio, pero éste no es fácil de ver en los cortes de rutina teñidos con H-E.

REFERENCIAS

AC, adipocitos
BV, vasos sanguíneos
G, gonocitos
LC, células de Leydig
MT, mediastino testicular
RT, red testicular
ST, túbulos seminíferos
TA, túnica albugínea
TR, túbulo recto


TA
LC
G


ST
RT
RT
MT
BV
AC


RT
TR
ST
RT

• LÁMINA 88 Conductillos eferentes y epidídimo

La red testicular a su vez está comunicada a través de ~20 **conductillos eferentes** (restos de nefronas del mesonefros embrionario) con el **conducto del epidídimo**. Éstos son los primeros elementos de la vía espermática del sistema genital masculino. La mayor parte del líquido secretado en los túbulos seminíferos se reabsorbe en los conductillos eferentes. La cubierta muscular característica de la vía espermática aparece recién en el inicio de los conductillos eferentes. El conducto del epidídimo es un tubo muy enrollado de 4 a 6 m de largo; los espermatozoides maduran mientras atraviesan su longitud y adquieren movilidad y la capacidad de fecundar un óvulo. Esta maduración también es dependiente de andrógenos y comprende cambios en la membrana plasmática del espermatozoide y la adición al glucocáliz de glucoproteínas secretadas por las células epiteliales epididimarias.

Conductillos eferentes, testículo-epidídimo, simio, H-E, 60 ×; detalle 360 ×.

Más o menos 12 a 20 **conductillos eferentes** salen del testículo y comunican la red testicular con el conducto del epidídimo. Cada uno de los conductillos eferentes se retuerce y se enrolla en espiral para formar una estructura cónica; en conjunto, estos conos eferentes constituyen la parte inicial de la cabeza del epidídimo. Cuando se examinan en un corte histológico, los conductillos exhiben contornos bastante irregulares a causa de sus giros y tortuosidades. Esto es obvio en la mitad derecha de la microfotografía.

El epitelio que reviste los conductillos eferentes es distintivo porque grupos de células cilíndricas altas alternan con grupos de células cúbicas, lo cual le imparte a la superficie luminal un aspecto irregular. Así se generan pequeñas depresiones con forma de cuenco en los sitios en los que el epitelio contiene grupos de células cúbicas o cilíndricas bajas. Es típico que estas células más bajas exhiban una superficie apical semejante a la de un ribete en cepillo a causa de las microvellosidades que poseen (*punta de flecha,* **detalle**). En cambio, la superficie basal del conductillo tiene un contorno liso (véase la microfotografía de abajo y el **detalle**). Algunas células, en general las cilíndricas altas, poseen cilios *(C)* (**detalle**). Mientras que las células ciliadas ayudan a mover el contenido del túbulo hacia el epidídimo, las células con las microvellosidades tienen a su cargo sobre todo la absorción de líquido desde la luz. Además de las células cilíndricas y cúbicas también están las células basales; por esta razón, el epitelio se clasifica en seudoestratificado cilíndrico. Las células basales tienen poco citoplasma y supuestamente sirven como células madre.

Los conductillos eferentes poseen una capa delgada de células musculares lisas (*SM,* **detalle**) de disposición circular. El músculo está cerca de la superficie basal de las células epiteliales, de la cual lo separa sólo muy poca cantidad de tejido conjuntivo (*CT,* **detalle**). A causa de su asociación estrecha, el músculo liso puede pasar inadvertido o identificarse erróneamente como tejido conjuntivo. El músculo liso facilita el movimiento del contenido luminal del conductillo hacia el conducto del epidídimo.

Epidídimo, simio, H-E, 180 ×.

El **epidídimo**, en virtud de su forma, se divide en una cabeza, un cuerpo y una cola. La parte inicial de la cabeza contiene el **conducto del epidídimo**, que es un conducto contorneado individual en el que desembocan los conductillos eferentes. Al principio, el conducto está muy contorneado pero se torna menos tortuoso en el cuerpo y la cola. Un corte a través de la **cabeza del epidídimo**, como se muestra en la microfotografía de arriba, secciona el conducto del epidídimo en varios sitios y, como sucede con los conductillos eferentes, genera contornos de formas diferentes.

El epitelio contiene dos tipos celulares distintos: células cilíndricas altas y células basales, semejantes a las de los conductillos eferentes. En consecuencia, este epitelio también es seudoestratificado cilíndrico. Las células cilíndricas son más altas en la cabeza del epidídimo y reducen su altura conforme se llega a la cola. La superficie celular libre posee **estereocilios** *(SC)*, que son microvellosidades muy largas, irregulares y ramificadas. Durante la preparación del tejido se adhieren entre sí para formar las estructuras ahusadas finas que característicamente se ven con el microscopio óptico. Los núcleos de las **células cilíndricas** son alargados y están ubicados a una distancia moderada de la base celular. Se distinguen con facilidad de los núcleos redondos de las **células basales** que están cercanos a la membrana basal. Entre otras características obvias de las células cilíndricas pueden mencionarse el aparato de Golgi supranuclear muy grande (que no se ve con este aumento), acumulaciones de pigmento *(P)* y muchos lisosomas (demostrables con las técnicas adecuadas).

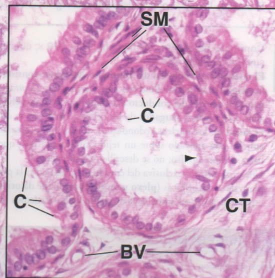
A causa de la altura poco habitual de las células cilíndricas y, de nuevo, de la tortuosidad del conducto, en algunos sitios aparece una luz irregular; por cierto, hasta es posible hallar "islotes" de epitelio intraluminales (véase *flechas,* microfotografía de arriba). Estas imágenes se explican por los giros súbitos del conducto que determinan que la pared epitelial de un lado de la estructura tubular se seccione en forma parcial. Por ejemplo, un corte en el plano indicado por la *flecha de dos puntas* crearía un islote epitelial aislado de este tipo.

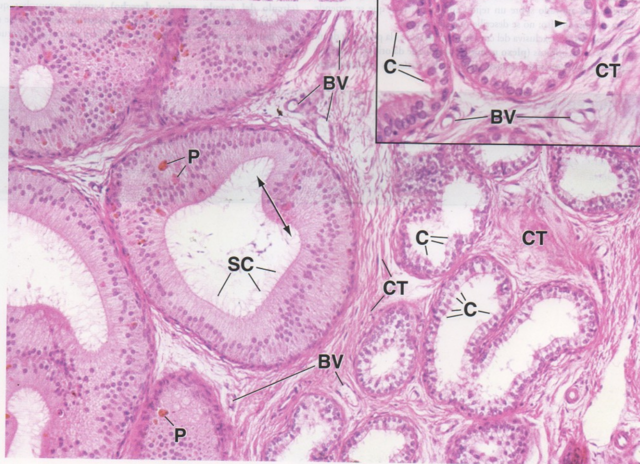
Una capa delgada de músculo liso rodea el conducto y tiene un aspecto similar al de la asociada con los conductillos eferentes. Sin embargo, en la porción terminal del epidídimo, la cubierta de músculo liso adquiere un espesor mayor y aparecen fibras longitudinales. Por fuera de la cubierta de músculo liso hay una pequeña cantidad de tejido conjuntivo *(CT)* que mantiene juntos los bucles del conducto y contiene los vasos sanguíneos *(BV)* y los nervios.

REFERENCIAS

AT, tejido adiposo
BV, vasos sanguíneos
C, cilios
CT, tejido conjuntivo
P, pigmento
SC, estereocilios
SM, músculo liso
punta de flecha (detalle), superficie semejante a un ribete en cepillo
flechas, "islotes" de epitelio intraluminale

AT
Conducto del epidídimo
Conductillos eferentes
AT


SM
C
C
CT
BV


BV
P
SC
CT
C
CT
C
BV
P

• LÁMINA 89 Cordón espermático y conducto deferente

El **conducto deferente** se continúa desde el conducto del epidídimo en la forma de un tubo de pared muscular gruesa que abandona el escroto y atraviesa el conducto inguinal como parte del cordón espermático. Después de pasar por el anillo inguinal profundo sigue por la pelvis hasta la superficie posteroinferior de la vejiga, donde se reúne con el conducto excretor de la vesícula seminal para formar el **conducto eyaculador**. Luego el conducto eyaculador perfora la próstata y desemboca en la **uretra**.

Los espermatozoides maduros se almacenan en la porción terminal (cola) del conducto del epidídimo. Estos espermatozoides son expulsados hacia el conducto deferente por las contracciones intensas de las tres capas musculares lisas del conducto epididimario distal luego de la estimulación nerviosa adecuada. La contracción del músculo liso del conducto deferente continúa desplazando los espermatozoides a través del conducto eyaculador hacia la uretra durante el reflejo de la eyaculación. Las vesículas seminales (véase la Lámina 91) no son sitios de almacenamiento de espermatozoides sino que secretan un líquido con una gran cantidad de fructosa que forma parte del semen. La fructosa es el sustrato metabólico principal de los espermatozoides.

Cordón espermático, ser humano, H-E, 80 ×.

En esta microfotografía se muestra un corte transversal del **conducto deferente** y parte de los vasos y los nervios que lo acompañan en el cordón espermático. La pared del conducto deferente es muy gruesa debido sobre todo a la gran cantidad de músculo liso que contiene. El músculo se contrae cuando se extrae el tejido para su preparación, de ahí que se formen pliegues longitudinales en la mucosa. Por esta razón, en los cortes histológicos transversales la luz *(L)* suele ser irregular.

El músculo liso del conducto deferente está organizado en una capa longitudinal externa gruesa *(SM(L))*, una capa circular media gruesa *(SM(C))* y una capa longitudinal interna más delgada *(SM(L))*. Entre el epitelio y la capa longitudinal interna de músculo liso hay una capa de tejido conjuntivo laxo de espesor moderado que corresponde a la lámina propia *(LP)*. El tejido conjuntivo que rodea inmediatamente el conducto deferente contiene nervios y vasos sanguíneos menores que inervan e irrigan, respectivamente, este segmento de la vía espermática. En efecto, puede verse que algunos de estos vasos penetran la capa longitudinal externa de músculo liso *(asteriscos)*.

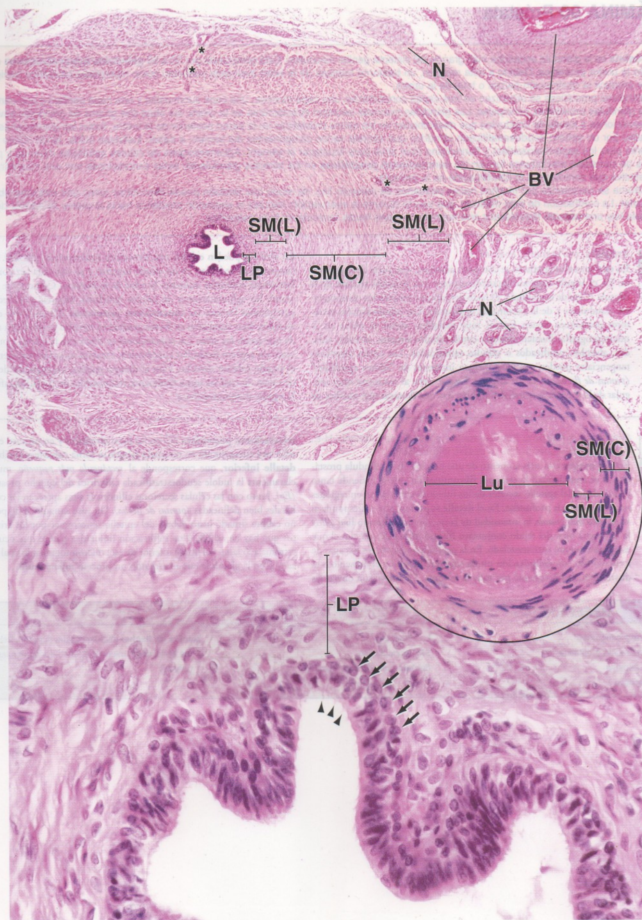
Conducto deferente, ser humano, H-E, 320 ×; círculo del ángulo superior derecho 250 ×.

El revestimiento epitelial del **conducto deferente** consiste en un epitelio seudoestratificado cilíndrico con estereocilios *(puntas de flecha)*. Se parece al epitelio del conducto del epidídimo pero las células no son tan altas. Los núcleos alargados de las células cilíndricas se distinguen con facilidad de los núcleos redondeados de las células basales *(flechas)*. El epitelio está apoyado sobre un tejido conjuntivo laxo que se extiende hasta el músculo liso; no se describe una submucosa.

Una característica exclusiva del cordón espermático es la presencia de un plexo de venas atípicas **(plexo pampiniforme)** que da origen a las venas espermáticas. Estos vasos reciben sangre de los testículos (el plexo pampiniforme también recibe tributarias desde el epidídimo). El plexo es una red de vasos anastomosados que ocupan la mayor parte del cordón espermático. En el ángulo superior derecho de la microfotografía de arriba aparecen cortes de varias de estas venas *(BV)*, junto con unos cuantos nervios *(N)*. La característica poco habitual de estas venas es su pared muscular gruesa que, a primera vista, da la impresión de pertenecer a una arteria y no a una vena. La inspección minuciosa de estos vasos **(círculo del ángulo superior derecho)** permite comprobar que la mayor parte de la pared vascular está compuesta por dos capas de músculo liso: una capa circular externa *(SM(C))* y una capa longitudinal interna *(SM(L))*.

REFERENCIAS

BV, vasos sanguíneos
CT, tejido conjuntivo
L, luz del conducto deferente
LP, lámina propia
Lu, luz de vaso sanguíneo
N, nervio
SM(C), capa circular de músculo liso
SM(L), capa longitudinal de músculo liso
puntas de flecha, estereocilios
flechas, núcleo de célula basal
asteriscos, arterias pequeñas que irrigan el conducto deferente


N
*
*
BV
*
*
SM(L)
SM(L)
L
LP
SM(C)
N
SM(C)
Lu
SM(L)
LP

• LÁMINA 90 Próstata

La **próstata** es la glándula accesoria más grande del sistema genital masculino. Está compuesta por 30 a 50 **glándulas tubuloalveolares** que rodean la uretra prostática. Debido a esta relación, un trastorno habitual de la edad avanzada conocido como hiperplasia prostática benigna puede producir la obstrucción parcial o total de la uretra.

Las glándulas prostáticas se organizan en tres capas concéntricas: una capa mucosa, una capa submucosa y una capa periférica que contiene las glándulas prostáticas principales. Las glándulas mucosas secretan directamente en la uretra; los otros dos grupos de glándulas envían sus secreciones a través de conductos que desembocan en los senos prostáticos en la pared posterior de la uretra. Todas las glándulas están formadas por un epitelio seudoestratificado cilíndrico que secreta varios componentes del semen, a saber: fosfatasa ácida, ácido cítrico (un nutriente para los espermatozoides) y fibrinolisina (que sirve para licuefacer el semen). Aglomeraciones de células epiteliales muertas y productos de secreción precipitados forman las **concreciones prostáticas** en los alvéolos glandulares; estas concreciones son una característica distintiva que contribuye a la identificación de la próstata.

La estroma se caracteriza por muchos haces pequeños de músculo liso, de modo que también puede describirse como una **estroma fibromuscular**. La contracción de este músculo, que ocurre durante la eyaculación, expulsa la secreción prostática hacia la uretra. Alrededor de la glándula hay una cápsula fibroelástica que también contiene haces musculares lisos pequeños.

Próstata, ser humano, H-E, 47 ×.

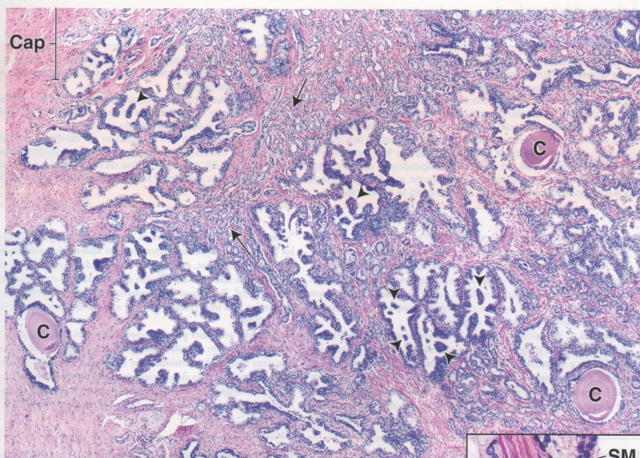
En esta microfotografía se ve con poco aumento una parte de la **próstata**. En el ángulo superior izquierdo aparece una pequeña sección de la cápsula *(Cap)* de la glándula. El resto del campo contiene los componentes glandulares y de la estroma de la próstata. Los tubuloalvéolos secretores prostáticos tienen formas muy variables, como es obvio en la microfotografía. Pueden aparecer como túbulos simples, alvéolos aislados, alvéolos ramificados o túbulos ramificados. Los cortes alveolares tangenciales pueden producir incluso imágenes de "islotes epiteliales" *(puntas de flecha)* en la luz alveolar. Esto se debe al contorno muy irregular de la superficie epitelial. También hay que destacar que muchos de los alvéolos pueden exhibir una estructura rudimentaria *(flechas)*. Éstos simplemente se hallan en un estado inactivo y se ven cada vez con más frecuencia conforme aumenta la edad de la persona. Como ya se mencionó, las aglomeraciones de células epiteliales muertas y secreciones precipitadas forman las **concreciones prostáticas** *(C)* en la luz de los alvéolos; éstas aumentan en forma gradual en tamaño y cantidad a medida que pasan los años. Las concreciones se tiñen con la eosina y pueden tener un aspecto laminillar concéntrico, como se muestra claramente en el ángulo inferior derecho. Con el tiempo pueden impregnarse de sales de calcio, lo cual las torna fácilmente reconocibles en las radiografías de la región abdominopélvica.

Glándulas y estroma fibromuscular, próstata, ser humano, H-E, 178 ×; detalle superior 350 ×; detalle inferior 650 ×.

En esta imagen con más aumento de una porción de la glándula prostática se ve con claridad la **estroma fibromuscular** que se extiende tanto justo debajo del epitelio secretor de los tubuloalvéolos como en regiones no secretoras más profundas. En el **detalle superior**, que corresponde al *rectángulo más grande*, la intensidad de la tinción del **músculo liso** *(SM)* lo distingue bien del tejido conjuntivo fibroso de la estroma con el que está íntimamente entremezclado. En la próstata no hay haces ni capas de músculo liso con delimitación nítida sino que más bien el músculo está distribuido aleatoriamente por toda la estroma. De nuevo son obvias las **concreciones prostáticas** *(C)* en las luces alveolares y en un caso el epitelio está comprimido en un grado tal que se torna casi irreconocible. El **detalle inferior**, que corresponde al *rectángulo más pequeño*, muestra claramente la índole seudoestratificada cilíndrica del epitelio prostático *(Ep)*. Junto con las células secretoras cilíndricas altas aparecen las células basales bien delineadas *(puntas de flecha)*. Un vaso sanguíneo de pequeño calibre situado justo debajo del epitelio se reconoce por los eritrocitos que hay en su luz. Una infiltración linfocítica parece que ocupa la estroma a lo largo del borde inferior de esta microfotografía, lo cual indica que en la glándula está ocurriendo un proceso inflamatorio.

REFERENCIAS

BV, vaso sanguíneo
C, concreción prostática
Cap, cápsula
Ep, epitelio
L, linfocitos
SM, músculo liso
flechas, adenómeros inactivos
puntas de flecha: microfotografía superior, "islotes epiteliales"; microfotografía inferior, células basales


Cap
C
C
C


SM
SM
C
SM
C
L
Ep
SM
BV

• LÁMINA 91 Vesícula seminal

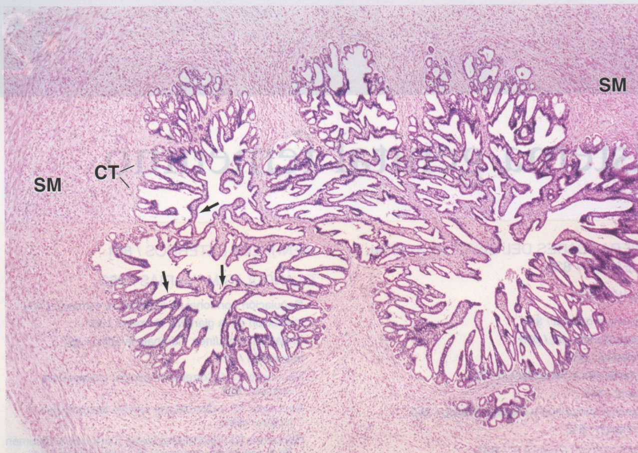
Las **vesículas seminales** son evaginaciones del final de cada conducto deferente que forman tubos muy enrollados. Aunque los cortes a través de esta estructura pueden mostrar muchas luces, todas son imágenes de una sola luz tubular continua. Las vesículas seminales están tapizadas por un epitelio seudoestratificado cilíndrico que se parece mucho al de la glándula prostática.
La secreción de las vesículas seminales es un material viscoso blanco amarillento que contiene fructosa, otros sacáridos simples, aminoácidos, ácido ascórbico y prostaglandinas. Si bien las prostaglandinas se aislaron inicialmente de la próstata (de ahí su nombre), en las vesículas seminales se sintetizan en gran cantidad. La fructosa es la fuente nutritiva primaria para los espermatozoides en el semen.
La **mucosa** está apoyada sobre una capa gruesa de músculo liso que se continúa en forma directa con la muscular del conducto deferente, desde donde se evagina la vesícula seminal. El músculo liso consiste en una capa circular interna poco nítida y una capa longitudinal externa (compárese con las tres capas del conducto del epidídimo y del conducto deferente, Lámina 88) que son difíciles de distinguir. La contracción de la cubierta de músculo liso durante la eyaculación expulsa las secreciones de las vesículas seminales hacia los conductos eyaculadores. Por fuera del músculo liso está el tejido conjuntivo de la adventicia.

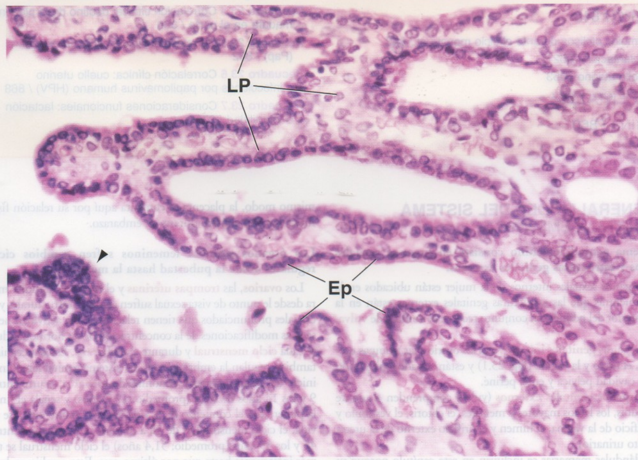
Vesícula seminal, ser humano, H-E, 30 ×.
Esta microfotografía muestra un corte transversal de una **vesícula seminal**. A causa de la índole enrollada de la vesícula parece que hubiera dos luces, una junto a otra, casi separadas por completo. Sin embargo, están comunicadas de manera que, en efecto, todos los espacios internos son continuos y lo que se ve aquí en realidad es un aspecto bidimensional del enrollamiento del tubo en el espacio.
La **mucosa** de las vesículas seminales se caracteriza por estar muy plegada o arrugada. Los pliegues son de tamaño variable y están típicamente ramificados e interconectados. Los pliegues más grandes pueden formar recesos que contienen otros pliegues más pequeños y cuando se seccionan en sentido oblicuo se ven como arcos de la mucosa que encierran los pliegues más pequeños *(flechas)*. Si el plano del corte es perpendicular a la superficie, los pliegues de la mucosa adquieren el aspecto de "vellosidades". En algunas regiones, en particular en la periferia de la luz, los pliegues de la mucosa interconectados adoptan la configuración de alvéolos. No obstante, cada una de estas cavidades es simplemente una estructura en forma de bolsillo que está abierta y en comunicación con la luz general. Por debajo de la superficie mucosa se extiende un tejido conjuntivo laxo muy celular *(CT)* que a su vez está rodeado por músculo liso *(SM)*.
Las vesículas seminales son dilataciones saculares alargadas pares. Cada vesícula consiste en un tubo único plegado y enrollado sobre sí mismo que tiene divertículos ocasionales en su pared. El extremo superior termina en fondo de saco ciego, mientras que el extremo inferior se angosta para dar origen a un conducto recto y estrecho que se une al conducto deferente correspondiente para formar el conducto eyaculador.

Pliegues de la mucosa, vesícula seminal, ser humano, H-E, 220 ×.
En este aumento mayor de los pliegues de la mucosa pueden verse el **epitelio** *(Ep)* y el tejido conjuntivo subyacente o **lámina propia** *(LP)*. El epitelio se describe como seudoestratificado y está compuesto por células cúbicas o cilíndricas bajas y células basales redondeadas pequeñas. Estas últimas están dispersas al azar entre las células principales más grandes, pero son relativamente escasas. Por esta razón, puede no ser fácil advertir que el epitelio es seudoestratificado. En algunas regiones el epitelio aparece grueso *(punta de flecha)* y, de acuerdo a la disposición de los núcleos, da la impresión de ser multiestratificado. Esto se debe al corte tangencial del epitelio y no corresponde a una estratificación real. La lámina propia de la mucosa está compuesta por un tejido conjuntivo muy celular que tiene algunas células musculares lisas y muchas fibras elásticas.

REFERENCIAS

CT, tejido conjuntivo
Ep, epitelio
LP, lámina propia
SM, músculo liso
punta de flecha, corte oblicuo del epitelio
flechas, arcos de la mucosa


SM
CT
SM


LP
Ep

capítulo • 23

Sistema genital femenino

GENERALIDADES DEL SISTEMA GENITAL FEMENINO

El sistema genital femenino consiste en órganos sexuales internos y estructuras genitales externas.

Los órganos sexuales internos de la mujer están ubicados en la pelvis, mientras que las estructuras genitales externas están en la parte anterior del periné y en conjunto reciben el nombre de **vulva**.

- Los **órganos genitales internos** son los ovarios, las trompas uterinas, el útero y la vagina (Fig. 23.1) y están situados sobre todo en la cavidad pélvica y en el periné.
- Los **órganos genitales externos** (vulva) comprenden el monte del pubis, los labios mayores y menores, el clítoris, el vestíbulo y el orificio de la vagina, el himen y el orificio externo de la uretra (meato urinario).

Las glándulas mamarias se incluyen en este capítulo porque su desarrollo y su estado funcional están directamente relacionados con la actividad hormonal del sistema genital femenino. Del mismo modo, la placenta se comenta aquí por su relación física y funcional con el útero durante el embarazo.

Los órganos sexuales femeninos sufren cambios cíclicos regulares desde la pubertad hasta la menopausia.

Los **ovarios**, las **trompas uterinas** y el **útero** de la mujer madura desde le punto de vista sexual sufren cambios estructurales y funcionales pronunciados que tienen relación con la actividad nerviosa y las modificaciones de la concentración de las hormonas durante cada **ciclo menstrual** y durante el **embarazo**. Estos mecanismos también regulan la embriogénesis del sistema genital femenino. El inicio del ciclo menstrual, denominado **menarca**, ocurre entre los 9 y los 14 años de edad (promedio: 12,7 años) y señala el final de la pubertad y el comienzo de la vida fértil. Durante esta fase de la vida, el ciclo menstrual es de 28 a 30 días en promedio. Entre los 45 y los 55 años (promedio: 51,4 años) el ciclo menstrual se torna más infrecuente hasta que por último cesa. Este cambio en la función reproductora se conoce como **menopausia** o climaterio. Los ovarios dejan de producir oocitos y detienen su función endocrina

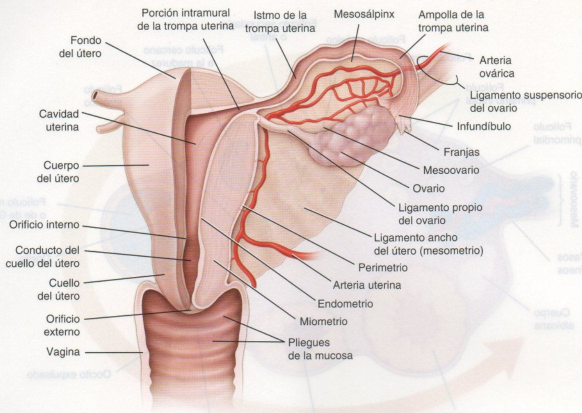


FIGURA 23.1 • **Diagrama esquemático de los órganos sexuales internos femeninos.** Este dibujo corresponde a una vista posterior del sistema genital femenino. Se ha eliminado parte de la pared del útero, de la trompa uterina y de la vagina para que se vea su estructura interna. Obsérvense las tres capas bien definidas de la pared uterina: la capa interna (el endometrio, que linda con la cavidad uterina), la capa intermedia (el miometrio, que es la capa más gruesa) y la capa externa (el perimetrio, que es la cubierta peritoneal del útero).

de producción de hormonas que regulan la actividad reproductora. Otros órganos, por ejemplo la vagina y las glándulas mamarias, disminuyen en grado variable sus funciones, en particular la actividad secretora.

OVARIO

Las dos funciones principales del ovario son la producción de gametos y la síntesis de hormonas esteroides.

Los **ovarios** tienen dos funciones interrelacionadas: la **gametogénesis** (producción de gametos) y la **esteroidogénesis** (producción de esteroides). En la mujer la producción de gametos recibe el nombre de **oogénesis** u **ovogénesis**. Los gametos en desarrollo se llaman **oocitos**; los gametos maduros se conocen como *óvulos.*

Los ovarios secretan dos grupos principales de **hormonas esteroides**: los estrógenos y los progestágenos.

- Los **estrógenos** promueven el crecimiento y la maduración de los órganos sexuales internos y externos y producen las características sexuales femeninas que se desarrollan en la pubertad. Los estrógenos también actúan sobre las glándulas mamarias en las que estimulan el crecimiento de los conductos y la estroma y la acumulación de tejido adiposo.
- Los **progestágenos** preparan los órganos sexuales internos, sobre todo el útero, para el embarazo al promover cambios secretores en el endometrio (que se comentan en la sección sobre cambios cíclicos endometriales). Los progestágenos también preparan las glándulas mamarias para la lactación al promover la proliferación de los lobulillos.

Ambas hormonas desempeñan un papel importante en el ciclo menstrual porque preparan el útero para la implantación de un óvulo fecundado. Si no ocurre la implantación, el endometrio del útero se degenera y sobreviene la menstruación.

Estructura ovárica

En las nulíparas (mujeres que todavía no han tenido hijos) los **ovarios** son estructuras pares blanco rosadas con forma de almendra que miden unos 3 cm de largo, 1,5 cm de ancho y 1 cm de espesor. Cada ovario está fijado a la superficie posterior del **ligamento ancho del útero** a través de un pliegue peritoneal llamado **mesoovario** (véase la Fig. 23.1). El **polo superior (tubárico)** del ovario está unido a la pared de la pelvis mediante el **ligamento suspensorio** que conduce los vasos y los nervios ováricos. El **polo inferior (uterino)** está unido al útero por medio del **ligamento propio del ovario**. Este ligamento es un resto del **ligamento genital caudal** (*gubernaculum*), el cordón fibroso embrionario que fija la gónada en desarrollo al piso de la pelvis. Antes de la pubertad la superficie del ovario es lisa pero durante la vida fértil adquiere cada vez más cantidad de cicatrices y se torna irregular a causa de las ovulaciones consecutivas. En la mujer posmenopáusica los ovarios tienen un cuarto del tamaño normal durante el período fértil.

El ovario está compuesto por una corteza y una médula.

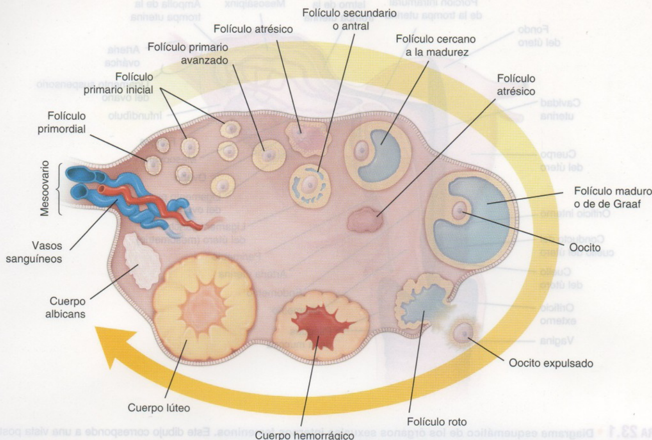


FIGURA 23.2 • **Dibujo esquemático de un corte a través del ovario.** En este corte se muestran, en el sentido de las agujas del reloj, las etapas consecutivas del desarrollo folicular desde el folículo primordial (arriba, a la izquierda) hasta el folículo maduro (de de Graaf) (arriba, a la derecha). Los cambios en el folículo después de la ovulación conducen a la aparición del cuerpo lúteo y por último del cuerpo albicans. Obsérvense los vasos sanguíneos muy contorneados en el hilio y la médula del ovario.

Un corte a través del ovario permite ver dos regiones distintas:

- La **médula** o **región medular**, que está en el centro del ovario y contiene tejido conjuntivo laxo, un conjunto de vasos sanguíneos tortuosos de tamaño relativamente grande, vasos linfáticos y nervios (Fig. 23.2).
- La **corteza** o **región cortical**, que está en la periferia del ovario y rodea la médula. La corteza contiene los **folículos ováricos** incluidos en un tejido conjuntivo muy celular (Lámina 92, p. 872). En la estroma que rodea los folículos hay células musculares lisas dispersas. El límite entre la corteza y la médula no es nítido.

El ovario está cubierto por un "epitelio germinativo" en lugar de un mesotelio.

La **superficie del ovario** está cubierta por una capa de epitelio simple formado por células cúbicas que en algunas partes casi son planas. Este estrato celular, mal llamado "epitelio germinativo", se continúa con el mesotelio que tapiza el mesoovario. La denominación *epitelio germinativo* proviene de antaño cuando se creía que era el sitio de origen de las células germinativas durante el desarrollo embrionario. Hoy se sabe que las **células germinativas primordiales** (tanto masculinas como femeninas) son de origen extragonadal y que migran desde el saco vitelino hacia la corteza de la gónada embrionaria, donde se diferencian e inducen la diferenciación del ovario. Por ello conviene llamarlo epitelio superficial de ovario en lugar de "germinativo". Debajo de este epitelio hay una capa de tejido conjuntivo denso, la **túnica albugínea**, que lo separa de la corteza subyacente (Lámina 92, p. 872). **Los tumores que surgen de la superficie epitelial del ovario constituyen más del 70% de los cánceres ováricos. El origen de los tumores del epitelio superficial puede estar relacionado con la rotura y la reparación repetidas del epitelio germinativo que ocurre durante las ovulaciones.**

Los folículos ováricos proveen un microambiente para el desarrollo del oocito.

En la estroma de la corteza están distribuidos los **folículos ováricos** de diversos tamaños, cada uno con un solo oocito. El tamaño de un folículo indica el estado de desarrollo del oocito. Las etapas iniciales de la ovogénesis ocurren durante la vida fetal cuando las divisiones mitóticas aumentan masivamente la cantidad de oogonios (véase la sección sobre ovogénesis). Los oocitos presentes al nacimiento permanecen detenidos en su desarrollo en la primera división meiótica (véase la p. 92). Durante la pubertad grupos pequeños de folículos experimentan un crecimiento y una maduración de tipo cíclico. Por lo general la primera ovulación no ocurre hasta después de pasado un año de la menarca o incluso más tiempo. Luego se establece un patrón cíclico de maduración folicular y ovulación que continúa en paralelo con el ciclo menstrual. Lo normal es que un solo oocito alcance la madurez completa y sea libe-

rado del ovario durante cada ciclo menstrual. Es obvio que la maduración y la liberación de más de un oocito en la ovulación conduciría a la formación de cigotos múltiples. Durante la vida fértil una mujer produce sólo unos 400 óvulos maduros. La mayoría de los oocitos primarios que hay al nacer, que se calcula que son entre 600.000 y 800.000, no completan la maduración y se pierden gradualmente a través de la atresia, que consiste en la muerte espontánea y la reabsorción ulterior de los oocitos inmaduros. Este proceso comienza ya en el quinto mes de la vida fetal y es mediado por la apoptosis de las células que rodean el oocito. La atresia reduce la cantidad de oocitos primarios de modo logarítmico a lo largo de la vida desde unos 5.000.000 en el feto hasta menos del 20% de ese valor en el momento del parto. Los oocitos que quedan en la menopausia se degeneran en unos cuantos años.

Desarrollo folicular

Desde el punto de vista histológico, los tres tipos básicos de **folículos ováricos** pueden identificarse de acuerdo a su estado de desarrollo:

- **Folículos primordiales**,
- **Folículos en crecimiento**, que a su vez se subclasifican en folículos primarios y secundarios (o antrales) y
- **Folículos maduros** o de **de Graaf**.

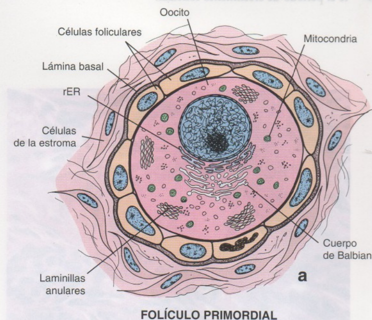
Algunos histólogos identifican etapas adicionales en el espectro continuo del desarrollo folicular. En el ovario de la mujer en edad fértil hay folículos en todas las etapas del desarrollo pero predominan los folículos primordiales.

El folículo primordial es la etapa inicial del desarrollo folicular.

Los **folículos primordiales** recién aparecen en el ovario durante el tercer mes del desarrollo fetal. El crecimiento inicial de estos folículos es independiente de la estimulación por gonadotrofinas. En el ovario maduro los folículos primordiales están en la estroma de la corteza justo debajo de la túnica albugínea. Una sola capa de células foliculares planas rodea el oocito (Fig. 23.3 y Lámina 92, p. 872). La superficie externa de las células foliculares está cubierta por una lámina basal. En esta etapa el oocito y las células foliculares circundantes están muy juntos. El oocito mide unos 30 μm de diámetro y posee un núcleo excéntrico voluminoso provisto de eucromatina dispersa y un nucléolo grande o más. El citoplasma del oocito, denominado *ooplasma*, contiene un **cuerpo de Balbiani** (Fig. 23.3a). En el nivel ultraestructural el cuerpo de Balbiani consiste en una acumulación focalizada de vesículas y membranas del aparato de Golgi, retículo endoplasmático, mitocondrias abundantes y lisosomas. Además, los oocitos humanos contienen **laminillas anulares** y en el citoplasma hay muchas vesículas pequeñas dispersas junto con mitocondrias esferoidales pequeñas. Las laminillas anulares parecen membranas de la envoltura nuclear apiladas. Cada capa de la pila contiene estructuras idénticas desde el punto de vista morfológico a los poros nucleares.

El folículo primario es la primera etapa en el desarrollo del folículo en crecimiento.

Conforme el **folículo primordial** se convierte en un **folículo en crecimiento** ocurren cambios en el oocito, en las células foliculares y en la estroma contigua. Al principio el oocito aumenta de tamaño y las células foliculares aplanadas circundantes proliferan y se tornan cúbicas. En esta etapa, es decir cuando las células foliculares adquieren forma cúbica, el folículo recibe el nombre de **folículo primario**. A medida que crece, el oocito secreta proteínas específi-



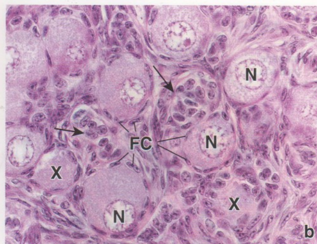


FIGURA 23.3 • **Folículo primordial. a.** Dibujo esquemático de un folículo primordial que muestra el oocito detenido en la profase de la primera división meiótica. El oocito está rodeado muy de cerca por una capa simple de células foliculares aplanadas. La superficie externa de estas células se encuentra separada del tejido conjuntivo por una lámina basal. El ooplasma contiene los orgánulos característicos que, según se ve con el microscopio electrónico, comprenden un cuerpo de Balbiani, laminillas anulares y mitocondrias esferoidales pequeñas. **b.** En esta microfotografía de folículos primordiales se ven los oocitos rodeados por una capa simple de células foliculares aplanadas (*FC*). El núcleo del oocito (*N*) suele tener una posición excéntrica. Se señalan dos oocitos en los que el núcleo no ha quedado incluido en el plano de corte (*X*). De modo similar, se indican dos folículos (*flechas*) que se cortaron tangencialmente y por ello sólo se ven las células foliculares y no el oocito, que ha quedado en otro plano. 640 ×.

cas que se ensamblan en una cubierta extracelular llamada **zona pelúcida** o **membrana pelúcida**, la cual aparece entre él y las células foliculares contiguas (Fig. 23.4). En los seres humanos la membrana pelúcida está compuesta por tres clases de **glucoproteínas de zona pelúcida (ZP)** denominadas **ZP-1** (80 a 120 kDa), **ZP-2** (73 kDa) y **ZP-3** (59 a 65 kDa), que están sulfatadas y son ácidas. La más importante de las tres es la ZP-3, que actúa como receptora para la unión del espermatozoide e inductora de la reacción acrosómica (véase la p. 841). Se cree que la ZP-2 actúa como proteína secundaria para la unión del espermatozoide; en cambio, la función de la ZP-1 todavía no se ha determinado. En la microscopia óptica la membrana pelúcida se ve bien como una capa homogénea y refráctil que se tiñe intensamente con colorantes ácidos y con la reacción de PAS (ácido peryódico-reactivo de Schiff) (Lámina 92, p. 874). Recién se torna visible cuando el oocito, rodeado por una capa simple de células foliculares cúbicas o cilíndricas, ha alcanzado un diámetro de 50 a 80 μm.

Las células foliculares sufren estratificación para formar la capa granulosa del folículo primario.

Mediante proliferación mitótica rápida, la capa simple de células foliculares da origen a un epitelio estratificado, la **capa granulosa (membrana granulosa)**, que rodea el oocito. Las células foliculares ahora reciben el nombre de **células de la granulosa**. La lámina basal retiene su posición entre el estrato más externo de células foliculares (que se tornan cilíndricas) y la estroma de tejido conjuntivo.

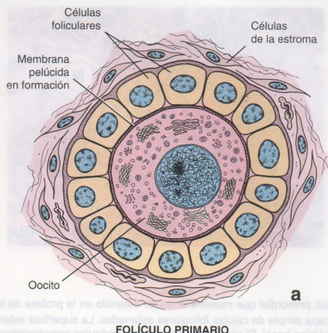
Durante el crecimiento folicular, entre las células de la granulosa aparecen muchas uniones de hendidura (nexos). Sin embargo, a diferencia de las células de Sertoli testiculares, el estrato basal de células de la granulosa no posee *zonulae occludentes* intrincadas, lo cual indica que no hay una barrera hematofolicular. El movimiento de las sustancias nutritivas y las moléculas de información desde la sangre hacia el líquido folicular es indispensable para el desarrollo normal del óvulo y del folículo.

Células del tejido conjuntivo forman las capas de la teca del folículo primario.

Conforme las células de la granulosa proliferan, las **células de la estroma** perifolicular forman una vaina de células conjuntivas, conocida como **teca folicular**, justo por fuera de la lámina basal (Fig. 23.5). La teca folicular se diferencia adicionalmente en dos capas:

- **Teca interna**, que es la capa de células secretoras cúbicas muy vascularizada y más profunda (Lámina 93, p. 874). Las células de la teca interna con diferenciación completa poseen las características ultraestructurales típicas de las células productoras de esteroides. Estas células tienen una gran cantidad de **receptores de hormona luteinizante (LH)**. En respuesta a la estimulación por LH sintetizan y secretan los andrógenos que son los precursores de los estrógenos. Además de las células secretoras, la teca interna contiene fibroblastos, haces de fibras colágenas y una red extensa de vasos pequeños típica de los órganos endocrinos.
- **Teca externa**, que es la capa más superficial de células del tejido conjuntivo. Contiene sobre todo células musculares lisas y haces de fibras colágenas.

Los límites entre las dos capas tecales y entre la teca externa y la estroma circundante no son nítidos. Sin embargo, la lámina basal que hay entre la capa granulosa y la teca interna establece un límite bien definido entre estas capas. Separa la teca interna, con su lecho capilar extenso, de la capa granulosa, que es avascular durante el período de crecimiento folicular.



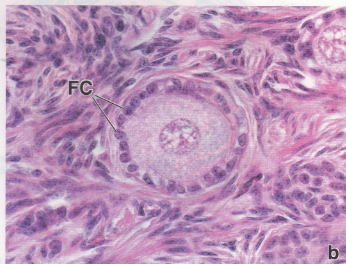
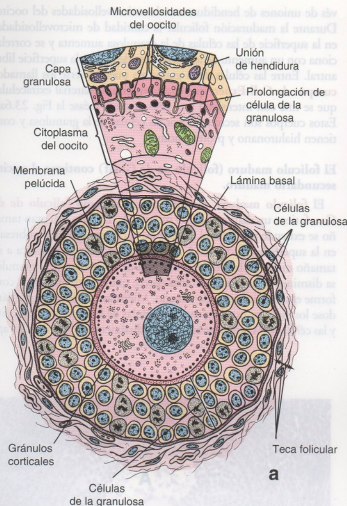


FIGURA 23.4 • **Folículo primario inicial. a.** Dibujo esquemático de un folículo primario en los comienzos de su desarrollo. Obsérvese la formación de la membrana pelúcida entre el oocito y las células foliculares contiguas. Una capa simple de células foliculares cúbicas rodea el oocito en crecimiento. **b.** Microfotografía de un folículo primario. Obsérvese la capa bien definida de células foliculares (*FC*) alrededor del oocito. 640 ×.



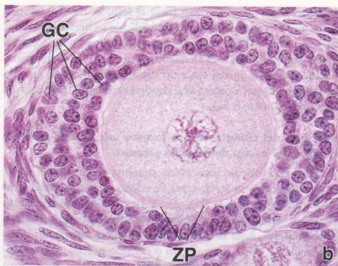


FIGURA 23.5 • **Folículo primario avanzado. a.** Dibujo esquemático de un folículo primario avanzado que muestra una acumulación multiestratificada de células de la granulosa (diferenciadas a partir de las células foliculares) alrededor del oocito. Obsérvese que el estrato más interno de células de la granulosa es contiguo a la membrana pelúcida y que el estrato más externo está apoyado sobre la lámina basal, la cual es contigua a las células de la estroma que ahora forman la *teca folicular*. El cuerpo de Balbiani en esta etapa se reorganiza en múltiples unidades del Golgi y en el citoplasma aparecen los gránulos corticales. El *detalle con forma de cuña* ilustra la ultraestructura del oocito y las células foliculares contiguas. Muchas microvellosidades del oocito y prolongaciones delgadas de las células de la granulosa se extienden dentro de la membrana pelúcida que rodea el oocito. Las prolongaciones de las células de la granulosa entran en contacto con la membrana plasmática del oocito. **b.** Microfotografía de un folículo primario avanzado (simio). Pueden verse múltiples estratos de células de la granulosa (*GC*) alrededor del oocito primario. Entre el oocito y las células foliculares está la membrana pelúcida (*ZP*). 160 ×.

En el folículo primario ocurre la maduración del oocito.

La distribución de los orgánulos cambia conforme el oocito madura. Múltiples elementos del aparato de Golgi derivados del único cuerpo de Balbiani del oocito primordial se dispersan por el citoplasma. La cantidad de ribosomas libres, mitocondrias, vesículas pequeñas, cuerpos multivesiculares y retículo endoplasmático rugoso (RER) aumenta. A veces también pueden verse inclusiones lipídicas y acumulaciones de pigmento lipocromo. Los oocitos de muchas especies, incluidos los mamíferos, poseen vesículas de secreción especializadas que reciben el nombre de **gránulos corticales** (véase la Fig. 23.5a). Están situados justo debajo de la membrana plasmática **(oolema)**. Los gránulos contienen proteasas que se liberan por exocitosis cuando el óvulo es activado por un espermatozoide (lo cual se comenta en la sección sobre la fecundación).

Muchas microvellosidades irregulares se proyectan desde el oocito hacia el **espacio perivitelino** que hay entre el oocito y las células de la granulosa circundantes conforme se deposita la membrana pelúcida (véase la Fig. 23.5). Al mismo tiempo, las células de la granulosa desarrollan prolongaciones delgadas que se proyectan hacia el oocito, se entremezclan con las microvellosidades oocíticas y a veces empujan el oolema para invaginarlo. Estas prolongaciones pueden entrar en contacto con el oolema pero no se establece continuidad citoplasmática entre las células.

El folículo secundario se caracteriza por un antro lleno de líquido.

Desde el principio el folículo primario se hace más profundo en la estroma cortical conforme aumenta de tamaño, sobre todo por proliferación de las células de la granulosa. Los factores necesarios para el crecimiento oocítico y folicular son varios:

- **Hormona foliculoestimulante (FSH)**
- **Factores de crecimiento** (p. ej., factor de crecimiento epidérmico [EGF], factor de crecimiento símil insulina I [IGF-I])
- **Iones calcio (Ca^{2+}).**

Cuando la capa granulosa alcanza un espesor de 6 a 12 estratos celulares, entre las células de la granulosa aparecen **cavidades con contenido líquido** (Fig. 23.6). A medida que el líquido con mucho hialuronano, llamado **líquido folicular**, continúa acumulándose entre las células de la granulosa, las cavidades comienzan a confluir para finalmente formar una cavidad única con forma de semiluna denominada **antro**. Este folículo ahora se designa con el nombre de **folículo secundario** o **folículo antral** (Lámina 93, p. 874). El oocito de posición excéntrica, que ha adquirido un diámetro de unos 125 μm, ya no crece más. La inhibición del crecimiento es causada por la presencia de un péptido pequeño, de 1 a 2 kDa, llamado **inhibidor de la maduración oocítica (OMI)**, que las

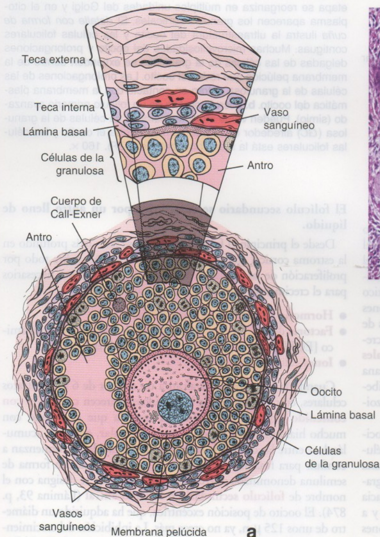
células de la granulosa secretan hacia el líquido antral. Hay una correlación directa entre el tamaño del folículo secundario y la concentración de OMI. La concentración es máxima en los folículos pequeños y mínima en los folículos maduros. El folículo, que como folículo secundario inicial tenía un diámetro de 0,2 mm cuando apareció líquido por primera vez, continúa creciendo y alcanza los 10 mm de diámetro o más.

Las células del cúmulo oóforo forman una corona radiante alrededor del oocito del folículo secretor.

Conforme el **folículo secundario** aumenta de tamaño, el antro, que está revestido por varias capas de células de la granulosa, también se torna más grande (Fig. 23.7). La capa granulosa tiene un espesor que es relativamente uniforme excepto en la región asociada con el oocito. Aquí las células de la granulosa forman un montículo abultado, el **disco prolígero** o **cúmulo oóforo**, que se proyecta dentro del antro. Las células del disco prolígero que rodean inmediatamente el oocito y permanecen con él en la ovulación forman la denominada **corona radiante**. La corona radiante está compuesta por células del cúmulo oóforo que envían microvellosidades penetrantes por toda la membrana pelúcida para comunicarse a través de uniones de hendidura con las microvellosidades del oocito. Durante la maduración folicular la cantidad de microvellosidades en la superficie de las células de la granulosa aumenta y se correlaciona con un aumento de los receptores de LH en la superficie libre antral. Entre las células de la granulosa pueden verse los llamados **cuerpos de Call-Exner**, que consisten en un material extracelular que se tiñe con intensidad y es PAS positivo (véase la Fig. 23.6a). Estos cuerpos son secretados por las células de la granulosa y contienen hialuronano y proteoglucanos.

El folículo maduro (folículo de de Graaf) contiene el oocito secundario maduro.

El **folículo maduro**, también conocido como **folículo de de Graaf**, tiene un diámetro de 10 mm o más. Debido a su gran tamaño se extiende por todo el espesor de la corteza ovárica y sobresale en la superficie del ovario. A medida que el folículo se acerca a su tamaño máximo, la actividad mitótica de las células de la granulosa disminuye. La capa granulosa parece que se torna más fina conforme el antro aumenta de tamaño. Mientras continúan agrandándose los espacios que hay entre las células de la granulosa, el oocito y las células del cúmulo se separan gradualmente del resto de la capa



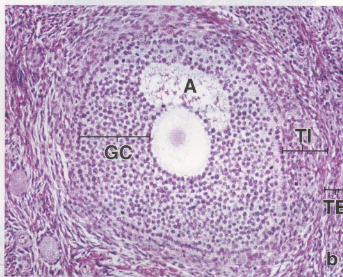
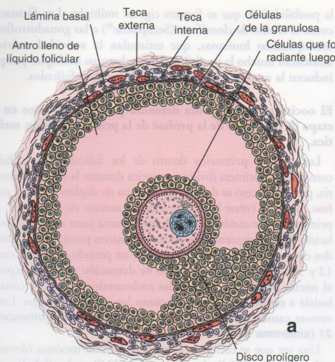


FIGURA 23.6 • Folículo secundario. a. Dibujo esquemático de un folículo secundario en el cual se ve el antro lleno de líquido, que se forma por la confluencia de cavidades pequeñas entre las células de la granulosa. Obsérvese que el folículo en crecimiento activo posee muchas células de la granulosa que se dividen. En esta etapa aparecen los cuerpos de Call-Exner. El *detalle con forma de cuña* de la *región sombreada* ilustra la relación entre las células de la granulosa, la lámina basal, la teca interna y la teca externa. Las células de la teca interna se diferencian en células productoras de esteroides muy vascularizadas. La teca interna está rodeada por una capa externa de células de la estroma que recibe el nombre de *teca externa*. La lámina basal separa las células de la granulosa de la teca interna. **b.** Microfotografía de un folículo secundario. Dentro de la capa granulosa (*GC*) es visible el antro (*A*) lleno de líquido folicular. Por fuera de la lámina basal del folículo secundario pueden verse múltiples estratos de células de la teca interna (*TI*) y de la teca externa (*TE*). 85 ×.



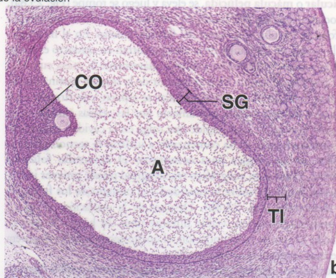


FIGURA 23.7 • **Folículo secundario en una etapa avanzada de su desarrollo. a.** Dibujo esquemático de un folículo maduro (de de Graaf) con un antro amplio que contiene un oocito incluido en el disco prolígero o cúmulo oóforo. Las células del disco prolígero que rodean inmediatamente el oocito permanecen con él después de la ovulación y forman la denominada *corona radiante*. **b.** Microfotografía de un folículo secundario maduro. Obsérvese el gran antro lleno de líquido (*A*) y el disco prolígero (*CO*) que contiene el oocito. El resto de las células que rodean la luz antral forman la capa granulosa (membrana granulosa, *SG*). La superficie del ovario se ve a la *derecha*. Obsérvese la presencia de dos folículos primarios (*arriba, a la derecha*). *TI*, teca interna. 45 ×.

granulosa en preparación para la ovulación. Las células del cúmulo que rodean inmediatamente el oocito ahora forman la capa celular simple de la corona radiante. Estas células y células del cúmulo adheridas con laxitud permanecen con el oocito en la ovulación.

Durante este período de maduración folicular las capas tecales se tornan más prominentes. En el citoplasma de las células de la teca interna aparecen inclusiones lipídicas y las células adquieren las características ultraestructurales de las células productoras de esteroides. En los seres humanos la LH estimula las células de la teca interna para que secreten andrógenos, que sirven como precursores de los estrógenos. Algunos andrógenos se transportan al retículo endoplasmático liso (REL) de las células de la granulosa. En respuesta a la FSH las células de la granulosa catalizan la conversión de los andrógenos en estrógenos que, a su vez, las estimulan para que proliferen y así aumente el tamaño del folículo. El aumento de la concentración de estrógenos tanto de origen folicular como sistémico se correlaciona con un aumento de la sensibilidad de las células gonadotrofas a la hormona liberadora de gonadotrofinas. Unas 24 horas antes de la ovulación, en la adenohipófisis se induce una liberación masiva de FSH o LH. En respuesta al aumento vertiginoso de LH los receptores de esta hormona en las células de la granulosa se inhiben (se desensibilizan) y estas células dejan de producir estrógenos ante la estimulación por LH. Desencadenada por este gran aumento súbito de la LH se reanuda la primera división meiótica del oocito primario. Este fenómeno ocurre entre 12 y 24 horas después de la secreción máxima de LH y causa la formación del oocito secundario y del primer cuerpo polar. Luego, las células de la granulosa y de la teca sufren luteinización y producen progesterona (véase la p. 839, comentario sobre el cuerpo lúteo).

Ovulación

La ovulación es un proceso mediado por hormonas cuya consecuencia es la liberación del oocito secundario.

La **ovulación** es el proceso por el cual el **oocito secundario** se libera del folículo de de Graaf. El folículo destinado a ovular en cualquier ciclo menstrual se recluta de una cohorte de varios folículos primarios en los primeros días del ciclo. Durante la ovulación el oocito atraviesa toda la pared folicular y el epitelio superficial del ovario.

Una combinación de cambios hormonales y efectos enzimáticos produce la **liberación del oocito secundario** en la mitad del ciclo menstrual, es decir en el día 14 de un ciclo de 28 días. Los factores que intervienen son los siguientes:

- Aumento del volumen y de la presión del líquido folicular
- Proteólisis enzimática de la pared folicular por plasminógeno activado
- Depósito de glucosaminoglucanos dirigido por hormonas entre el complejo oocito-cúmulo oóforo y la capa granulosa
- Contracción de las fibras musculares lisas en la teca externa, desencadenada por prostaglandinas

Justo antes de la ovulación, el flujo sanguíneo cesa en una pequeña región de la superficie ovárica sobre el folículo que sobresale. Esta región del epitelio superficial, que se conoce como **estigma folicular** o **mácula pelúcida**, se eleva y luego se rompe (Fig. 23.8a). El oocito, rodeado por la corona radiante y las células del cúmulo oóforo, se expulsa con fuerza del folículo abierto. En el momento de la ovulación las franjas de la trompa entran en contacto estrecho con la superficie del ovario y dirigen suavemente la **masa cumular** que contiene el oocito hacia el interior de la trompa uterina por su orificio abdominal. La masa cumular se adhiere con firmeza a las franjas y es transportada activamente por las células ciliadas de la trompa uterina, lo cual impide que caiga en la cavidad peritoneal. **En época reciente se ha comenzado a utilizar la tecnología ecográfica no quirúrgica para comprobar el desarrollo folicular ovárico. El examen ecográfico transvaginal puede proveer información detallada sobre la cantidad y el tamaño de los folículos en desarrollo (Fig. 23.8b).** Después de la ovulación, el oocito secundario permanece viable durante unas 24 horas. Si en este período no ocurre la fecundación, el oocito secundario se degenera mientras atraviesa la trompa uterina.

Los oocitos que no entran en la trompa uterina suelen degenerarse en la cavidad peritoneal. Sin embargo, a veces alguno puede fecundarse e implantarse en la superficie del ovario o del intestino o en el fondo de saco rectouterino (de Douglas). Estas implantaciones ectópicas por lo general no se desarrollan más allá de las etapas embrionarias iniciales pero pueden tener que ser extirpadas quirúrgicamente para salvar la vida de la madre. Los embarazos ectópicos que se desarrollan en cualquier sitio que no sea el endometrio del útero siguen siendo la causa más común de muerte en la primera mitad de la gestación.

Lo normal es que un solo folículo complete la maduración en cada ciclo y se rompa para liberar su oocito secundario. En raras ocasiones otros oocitos se expulsan de otros folículos que han alcanzado la madurez completa durante el mismo ciclo, lo cual conlleva

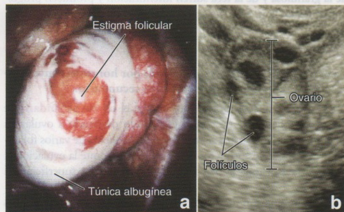


FIGURA 23.8 • Examen endoscópico y ecográfico del ovario. **a.** Esta fotografía corresponde a una vista de un ovario humano durante una recolección quirúrgica endoscópica de oocitos. El ovario se encuentra en una etapa justo anterior a la ovulación. Obsérvese la región del folículo que sobresale, en la cual se ve bien su estigma. El epitelio germinativo que cubre la túnica albugínea está roto en la región de ovulación inminente. **b.** Las técnicas no quirúrgicas como la ecografía contribuyen a la verificación del crecimiento folicular y son útiles como método para determinar el momento adecuado para la recolección de los oocitos preovulatorios (gentileza del Dr. Charles C. Coddington, III. Mayo Clinic).

la posibilidad de que se formen cigotos múltiples. **Los fármacos como el citrato de clomifeno (Serophene®) o las gonadotrofinas menopáusicas humanas, que estimulan la actividad ovárica, aumentan mucho la posibilidad de embarazos múltiples porque inducen la maduración simultánea de muchos folículos.**

El oocito primario queda detenido por 12 a 50 años en la etapa de diploteno de la profase de la primera división meiótica.

Los **oocitos primarios** dentro de los folículos primordiales comienzan la primera división meiótica durante la vida embrionaria, pero el proceso **se detiene en la etapa de diploteno de la profase meiótica** (véase la sección sobre la meiosis en el Cap. 3). La primera profase meiótica no se completa hasta justo antes de la ovulación. Por consiguiente, los oocitos primarios permanecen detenidos en la primera profase meiótica por un período que oscila entre 12 y 50 años. **Este largo período de detención meiótica expone al oocito primario a influencias ambientales adversas y contribuiría a errores de la meiosis, como las no disyunciones. Estos errores causan alteraciones como la trisomía del cromosoma 21 (síndrome de Down).**

Una vez que se completa la primera división meiótica (división reduccional) en el folículo maduro (Fig. 23.9), cada célula hija del **oocito primario** recibe una cantidad igual de cromosomas pero una de ellas recibe la mayor parte del citoplasma y se convierte en el **oocito secundario**, que mide 150 µm de diámetro. La otra célula hija recibe una cantidad mínima de citoplasma y se convierte en el **primer cuerpo polar**.

El oocito secundario queda detenido en la metafase de la segunda división meiótica justo antes de la ovulación.

No bien se completa la primera división meiótica, el **oocito secundario** inicia la segunda división del proceso de la meiosis. Mientras el oocito secundario rodeado por las células de la corona radiante abandona el folículo en la ovulación, la segunda división meiótica (división ecuacional) ya ha comenzado. Esta división **se detiene en metafase** y sólo se completa si el oocito secundario es penetrado por un espermatozoide. Si ocurre la fecundación, el oocito secundario completa la segunda división meiótica y forma un **óvulo** maduro con el **pronúcleo femenino** que contiene un juego de 23 cromosomas. La otra célula producida en esta división es el **segundo cuerpo polar**. En los seres humanos el primer cuerpo polar sobrevive por más de 20 horas después de la ovulación pero no se divide; en consecuencia, el óvulo fecundado puede reconocerse por la presencia de dos cuerpos polares (primer cuerpo polar diploide y segundo cuerpo polar haploide). En algunos mamíferos el primer cuerpo polar puede dividirse, de modo que el resultado final de la meiosis consiste en un oocito y tres cuerpos polares haploides (véase la Fig. 23.9). Los cuerpos polares que no son capaces de tener un desarrollo adicional sufren apoptosis.

Cuerpo lúteo

Después de la ovulación, el folículo colapsado se reorganiza en un cuerpo lúteo.

En la ovulación la **pared folicular**, compuesta por las células de la granulosa y de la teca remanentes, adquiere pliegues profundos al colapsarse el folículo y se convierte en el **cuerpo lúteo** o **cuerpo amarillo (glándula lútea)** (Fig. 23.10a y Lámina 94, p. 876). Al principio, la hemorragia de los capilares de la teca interna hacia la

• RECUADRO 23.1 Correlación clínica: poliquistosis ovárica

La **poliquistosis ovárica** se caracteriza por un agrandamiento bilateral de los ovarios que tienen quistes foliculares abundantes. Cuando se asocia con oligomenorrea, es decir menstruaciones escasas, la denominación clínica que se utiliza es **síndrome de Stein-Leventhal**. La mujer es infértil a causa de la falta de ovulación. Desde el punto de vista morfológico, los ovarios parecen pequeños globos blancos llenos de canicas muy juntas. Los ovarios afectados, que con frecuencia se comparan con *ostras*, tienen una superficie lisa blanco nacarado sin cicatrices porque no han ocurrido ovulaciones. El trastorno es causado por la gran cantidad de quistes foliculares llenos de líquido y de folículos secundarios atróficos que están debajo de la túnica albugínea que es excepcionalmente gruesa. La patogenia no se conoce bien, pero parece que está relacionada con un defecto en la regulación de la biosíntesis androgénica que causa un exceso en la producción de andrógenos que son convertidos en estrógenos. El proceso de selección de los folículos que maduran también parece que está alterado. La mujer tiene un ciclo anovulatorio que se caracteriza por estimulación sólo estrogénica del endometrio a causa de la inhibición de la síntesis de progesterona. La inhibición de la progesterona es consecuencia de la incapacidad del folículo maduro (de de Graaf) de transformarse en un cuerpo lúteo secretor de esta hormona. El tratamiento de elección es hormonal para estabilizar y reconstruir la proporción estrógenos-progesterona, pero en algunos casos es necesaria una intervención quirúrgica. Se realiza una incisión ovárica en cuña para exponer la corteza y así se permite que los óvulos, luego del tratamiento hormonal, abandonen el ovario sin sufrir las restricciones físicas creadas por la túnica albugínea engrosada preexistente (Fig. F23.1.1).

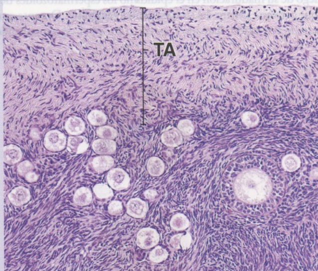


FIGURA F23.1.1 • **Poliquistosis ovárica.** Esta microfotografía muestra un corte a través de la corteza del ovario de una mujer con poliquistosis ovárica. Obsérvese la túnica albugínea (*TA*) de un espesor poco habitual por encima de los folículos abundantes. El gran espesor de la túnica albugínea impide la ovulación de los folículos maduros (de de Graaf). Obsérvese que uno de los folículos se ha desarrollado hasta alcanzar la etapa de folículo primario. 45 ×.

luz folicular conduce a la formación del llamado **cuerpo hemorrágico** con un coágulo central. Luego, el tejido conjuntivo de la estroma invade la antigua cavidad folicular. Las células de la capa granulosa y de la teca interna se diferencian en células granulosoluteínicas y tecoluteínicas en el proceso llamado **luteinización**. Estas células luteínicas sufren cambios morfológicos notorios porque aumentan de tamaño y se llenan de inclusiones lipídicas (Fig. 23.10b). Un pigmento citoplasmático liposoluble, llamado pigmento lipocromo, le imparte a las células un color amarillento en el estado fresco. En el nivel ultraestructural las células exhiben las características asociadas con las células secretoras de esteroides, a saber, un REL abundante y mitocondrias con crestas tubulares (Fig. 23.11).

Hay **dos tipos de células luteínicas**:

- **Células luteínicas de la granulosa** (o **células granulosoluteínicas**), que son células centrales grandes (de unos 30 μm de diámetro) y derivan de las células de la granulosa.
- **Células luteínicas de la teca** (o **células tecoluteínicas**), que son más pequeñas (de unos 15 μm de diámetro), se tiñen con una intensidad mayor, están ubicadas más en la periferia y derivan de las células de la teca interna (Lámina 94, p. 876).

Al comenzar la luteinización del antiguo folículo, los vasos sanguíneos y linfáticos de la teca interna proliferan rápidamente hacia la capa granulosa y dentro del **cuerpo lúteo** se forma una red vascular extensa. Esta estructura muy vascularizada de la corteza ovárica secreta progesterona y estrógenos. Estas hormonas estimulan el crecimiento y la actividad secretora de la mucosa uterina (endometrio) con el fin de prepararla para la implantación del cigoto en desarrollo en el caso de que hubiese ocurrido la fecundación.

El cuerpo lúteo de la menstruación se forma cuando no hay fecundación.

Si no ocurren la fecundación y la implantación, el cuerpo lúteo permanece activo sólo por 14 días; en este caso se llama **cuerpo lúteo de la menstruación**. Cuando no hay gonadotrofina coriónica humana (hCG) ni otras luteotrofinas, el ritmo de secreción de progestágenos y de estrógenos declina y el cuerpo lúteo comienza a degenerarse unos 10 a 12 días después de la ovulación.

El **cuerpo lúteo se degenera** y sufre una involución lenta con el embarazo o la menstruación. Las células se llenan de lípidos, disminuyen de tamaño y sufren autólisis. Una cicatriz blanquecina, el **cuerpo albicans**, aparece conforme se acumula un material intercelular hialino entre las células del antiguo cuerpo lúteo en degeneración (Fig. 23.12). El cuerpo albicans se torna cada vez más profundo en la corteza ovárica y desaparece lentamente en un período de varios meses.

Capacitación y fecundación

Durante la capacitación, los espermatozoides maduros adquieren la capacidad de fecundar el oocito.

Luego de su maduración en el epidídimo los espermatozoides tienen que activarse dentro del sistema genital femenino. Durante este proceso de activación, llamado **capacitación**, en el espermatozoide ocurren cambios estructurales y funcionales que aumentan su afinidad de unión a receptores de la membrana pelúcida. El buen éxito de la capacitación se confirma por la **hiperactivación** de los espermatozoides, que se manifiesta por el modelo de batido vigoroso, como de látigo, de sus flagelos.

La **capacitación** comprende varias modificaciones bioquímicas en el espermatozoide y su membrana plasmática, a saber:

- Aumento de la actividad de la adenilato ciclasa que conduce a una concentración elevada de cAMP
- Aumento del ritmo de la fosforilación de tirosina (la medición de la fosforilación tirosínica se usa en práctica clínica como marcador bioquímico de capacitación)
- Activación de canales de Ca^{2+} que causa un aumento de la concentración intracelular de este catión
- Liberación de glucoconjugados de líquido seminal de la superficie de la cabeza del espermatozoide. Estos glucósidos superficiales (también llamados *factores de discapacitación*) añadidos durante la maduración de los espermatozoides en el epidídimo inhiben la unión a los receptores de la membrana pelúcida
- Modificación extensa de la membrana plasmática por la extracción del colesterol (el inhibidor predominante de la capacitación) y la redistribución de los fosfolípidos y las moléculas de hidratos de carbono

La fecundación ocurre normalmente en la ampolla de la trompa uterina.

Por lo general, sólo unos cuantos centenares de los millones de espermatozoides que hay en el semen eyaculado alcanzan el sitio de la fecundación, que típicamente es la ampolla de la trompa uterina. A su llegada, el espermatozoide se encuentra con el oocito secundario rodeado por la corona radiante. **Los espermatozoides tienen que penetrar la corona radiante** para llegar hasta la membrana pelúcida. Aunque varios espermatozoides pueden penetrar la corona radiante y la membrana pelúcida, solo uno completa el proceso de la fecundación. La capacitación es completa cuando los espermatozoides **se pueden unir a los receptores de la membrana pelúcida**. La unión a los receptores ZP-3 desencadena la **reacción acrosómica** en la cual las enzimas (sobre todo hialuronidasas) liberadas del acrosoma permiten que un solo espermatozoide penetre la membrana pelúcida. La penetración se logra a través de la **proteólisis limitada de la membrana pelúcida** por delante del espermatozoide hipermóvil que avanza.

Después de penetrar la membrana pelúcida, el espermatozoide entra en el espacio perivitelino que hay entre ella y la membrana

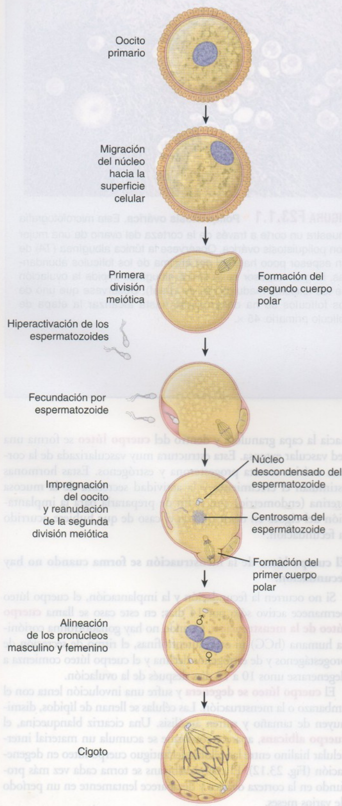
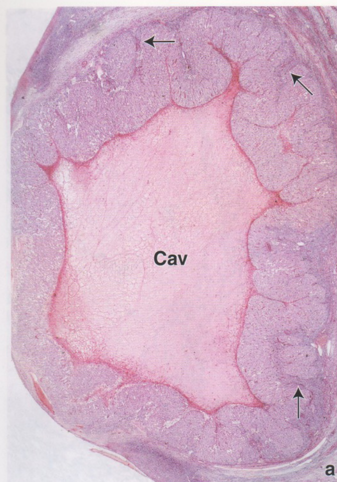


FIGURA 23.9 • Diagrama que ilustra los cambios que ocurren durante el crecimiento, la maduración y la fecundación del oocito. El oocito primario permanece detenido en la profase I de la meiosis. La primera división meiótica (reduccional) no se completa hasta después de que el oocito primario ha progresado hacia la ovulación. La segunda división meiótica (ecuacional) sólo se completa si el oocito secundario es penetrado por un espermatozoide (impregnación). Obsérvese la formación del primer cuerpo polar y del segundo cuerpo polar. En algunos mamíferos el primer cuerpo polar se divide, de modo que en total se obtienen cuatro productos meióticos. Sin embargo, en los seres humanos el primer cuerpo polar no se divide sino que perdura por unas 20 horas; en consecuencia, el óvulo fecundado puede identificarse por la presencia de dos cuerpos polares.



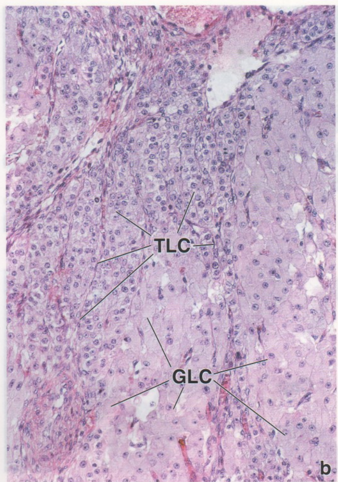


FIGURA 23.10 • **Microfotografías de un cuerpo lúteo humano. a.** El cuerpo lúteo se origina a partir de la pared folicular colapsada que contiene las células de la granulosa y las células de la teca. Las células luteínicas de la granulosa (granulosoluteínicas) forman una capa plegada gruesa alrededor de la antigua cavidad folicular (*Cav*). Dentro de los pliegues hay células de la teca interna (*flechas*). 12 ×. **b.** En esta microfotografía se ve la pared del cuerpo lúteo con más aumento. La acumulación celular principal está compuesta por células luteínicas de la granulosa (*GLC*). Estas células poseen un núcleo esferoidal grande y una cantidad abundante de citoplasma. Las células luteínicas de la teca (tecoluteínicas) (*TLC*) también tienen un núcleo esferoidal pero el tamaño celular es mucho menor que el de las células luteínicas de la granulosa. 240 ×.

plasmática del oocito (oolema). Aquí, la membrana plasmática del espermatozoide se fusiona con el oolema y el núcleo de la cabeza del gameto del varón finalmente se introduce en el oocito para formar el **pronúcleo masculino**, que contiene los 23 cromosomas paternos. Luego de la alineación y de la disolución de las envolturas nucleares de los dos pronúcleos, el **cigoto** resultante, con su complemento diploide (2*n*) de 46 cromosomas, sufre una división mitótica o primera segmentación. Esta etapa de dos células señala el comienzo del desarrollo embrionario.

Antes de que el espermatozoide pueda fecundar el oocito secundario tiene que adquirir más empuje para penetrar la corona radiante y la membrana pelúcida.

Al aproximarse a un oocito secundario un **espermatozoide** se hiperactiva: se desplaza con más rapidez y los movimientos de su cola se tornan más fuertes y erráticos. Estudios recientes indican que esta **reacción de hiperactivación** es causada por la entrada repentina de Ca^{2+} en la cola de los espermatozoides. La membrana plasmática de la cola del espermatozoide contiene gran cantidad de proteínas transmembrana que son canales de Ca^{2+} y se denominan **CatSper** (canales catiónicos de espermatozoides). Las proteínas CatSper se expresan con exclusividad en la membrana de la cola. La entrada de Ca^{2+} logra que la cola sea más activa y se combe con más fuerza, lo cual produce un movimiento más veloz de los espermatozoides a través del medio viscoso de la trompa uterina. Junto con la proteólisis limitada de la membrana pelúcida, la hiperactivación es responsable de la penetración física del oocito. **La hiperactivación de los espermatozoides es necesaria para romper las barreras físicas que protegen contra la fecundación al oocito secundario. En consecuencia, para la fertilidad masculina se requiere la activación de las CatSper.**

La impregnación oocítica permite que estructuras que están dentro del espermatozoide entren en el citoplasma del oocito.

Después de penetrar la membrana pelúcida el **espermatozoide se introduce en el espacio perivitelino** que hay entre ella y el oolema (membrana plasmática del oocito). Aquí, luego de acoplarse al oolema, la membrana plasmática del espermatozoide se fusiona con el oolema. Este proceso, denominado **impregnación del oocito**, permite que el núcleo del espermatozoide (provisto de DNA muy

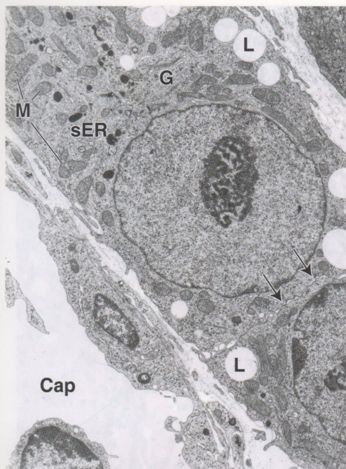


FIGURA **23.11** • **Microfotografía electrónica de células luteínicas de la teca de un cuerpo lúteo de simio.** En esta etapa inicial de la implantación (día 10,5 de la gestación), cuerpos densos limitados por membrana se acumulan cerca del aparato de Golgi (*G*); la mayor parte del citoplasma está repleta de túbulos del retículo endoplasmático liso (sER), inclusiones lipídicas (*L*) y mitocondrias (*M*). Obsérvense el capilar (*Cap*) y las membranas celulares muy juntas de las células luteínicas de la teca (*flechas*). 10.000 × (gentileza de la Dra. Carolynn B. Booher).

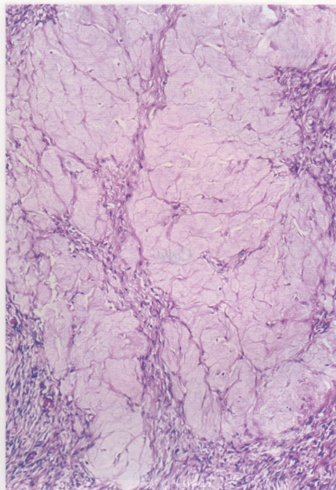


FIGURA **23.12** • **Microfotografía de un cuerpo albicans de un ovario humano.** Entre las células en degeneración del antiguo cuerpo lúteo aparece una gran cantidad de material hialino. El cuerpo albicans está rodeado por la estroma ovárica. 125 ×.

concentrado), el centrosoma, la pieza intermedia con las mitocondrias y el cinocilio (flagelo) se incorporen en el citoplasma del oocito. La membrana plasmática de la cola persiste como un apéndice del oolema.

Un espermatozoide impregnante genera una señal molecular para la reanudación y la terminación de la **segunda división mitótica**. Esta división transforma el oocito secundario en un oocito maduro y desencadena la expulsión del segundo cuerpo polar hacia el espacio perivitelino.

El material genético masculino que se encuentra dentro del núcleo de la cabeza del espermatozoide incorporado se desenvuelve y se utiliza para formar el **pronúcleo masculino**, que contiene 23 cromosomas paternos. Las membranas nucleares de los pronúcleos femenino y masculino se disuelven (sin fusión) y los cromosomas se alinean en el huso mitótico común. El **cigoto** resultante contiene un complemento diploide **(2*n*)** de 46 cromosomas y más tarde sufre la primera división mitótica o primera segmentación. El centrosoma masculino es indispensable para la alineación del huso mitótico que reparte los cromosomas entre las primeras dos células del embrión. Sólo los centrosomas del padre se utilizan para formar el primer huso mitótico y los husos subsiguientes. El cinocilio incorporado al final se disuelve y todas las **mitocondrias del espermatozoide se eliminan** del citoplasma del oocito. **Obsérvese que todas las mitocondrias de las células humanas normalmente derivan de la madre, pero todos los centrosomas provienen del espermatozoide del padre.**

Varios espermatozoides pueden penetrar la membrana pelúcida pero sólo uno completa el proceso de la fecundación.

Una vez que el espermatozoide fecundante penetra el ooplasma, ocurren por lo menos tres tipos de **reacciones posteriores a la fusión** para impedir que otros espermatozoides entren en el oocito secundario (polispermia). Estos acontecimientos comprenden:

- **Bloqueo rápido de la polispermia.** Una despolarización intensa y prolongada (de hasta 1 minuto) del oolema produce un bloqueo eléctrico temporal de la polispermia.
- **Reacción cortical.** Cambios en la polaridad del oolema desencadenan la liberación de Ca^{2+} desde depósitos ooplásmicos. El Ca^{2+} propaga una onda de reacción cortical en la que los gránulos corticales se desplazan hacia la superficie y se fusionan con el oolema, lo cual conduce a un aumento temporal de la extensión superficial del óvulo y a la reorganización de la membrana. El

contenido de los gránulos corticales se libera en el espacio perivitelino.

- **Reacción de zona.** Las enzimas (proteasas) de los gránulos corticales liberadas no sólo degradan los receptores glucoproteicos de la membrana plasmática del oocito que fijan espermatozoides, sino que también forman la **barrera perivitelina** al establecer enlaces cruzados entre proteínas de la superficie de la membrana pelúcida. Este acontecimiento produce el bloqueo definitivo y permanente de la polispermia.

El cuerpo lúteo del embarazo se forma después de la fecundación y la implantación.

Si la fecundación y la implantación ocurren, el cuerpo lúteo aumenta de tamaño para formar el **cuerpo lúteo del embarazo**. La existencia y la función del cuerpo lúteo dependen de una combinación de secreciones paracrinas y endocrinas que en conjunto se conocen como **luteotrofinas**.

Las luteotrofinas paracrinas son producidas localmente por el ovario y comprenden:

- **Estrógenos**
- **IGF-I** e **IGF-II**

Las luteotrofinas endocrinas son producidas a distancia de su órgano diana (el cuerpo lúteo) y comprenden:

- **hCG**, una glucoproteína de 37 kDa secretada por el trofoblasto del corion, que estimula los receptores de LH en el cuerpo lúteo e impide su degeneración (p. 840)
- **LH** y **prolactina**, ambas secretadas por la hipófisis
- **Insulina**, producida por el páncreas

Las concentraciones elevadas de progesterona, producida a partir del colesterol por el cuerpo lúteo, bloquean el desarrollo cíclico de los folículos ováricos. En las etapas iniciales del embarazo el cuerpo lúteo mide 2 a 3 cm y así ocupa la mayor parte del ovario. Su función comienza a declinar gradualmente después de 8 semanas de gestación, aunque persiste durante todo el embarazo. Si bien el cuerpo lúteo permanece activo, la placenta produce una cantidad suficiente de estrógenos y progestágenos a partir de precursores maternos y fetales como para hacerse cargo de la función del cuerpo lúteo después de 6 semanas de gestación. **En el suero puede detectarse gonadotrofina coriónica humana (hCG) ya a los 6 días después de la concepción y en la orina esta hormona aparece entre los 10 y los 14 días de embarazo. La detección de hCG en la orina por medio de anticuerpos específicos es el fundamento de la mayoría de las pruebas de embarazo que se venden en el comercio. Además, el aumento rápido de la concentración de hCG circulante al principio del embarazo es la causa de las "náuseas matutinas", las cuales pueden acompañarse de vómitos. Estas manifestaciones suelen aparecer en las primeras horas de la mañana y con frecuencia se hallan entre los primeros signos de embarazo.**

Atresia

La mayoría de los folículos ováricos se pierden a través de la atresia mediada por la apoptosis de las células de la granulosa.

Como ya se mencionó, muy pocos de los folículos que inician su diferenciación en el ovario del embrión habrán de completar su maduración. La mayor parte de los folículos se degeneran y desaparecen a través de un proceso llamado **atresia folicular ovárica**. La atresia es mediada por la apoptosis de las células de la granulosa. Una gran cantidad de folículos sufre atrofia durante el desarrollo fetal, las primeras etapas de la vida posnatal y la pubertad. Después de la pubertad, grupos de folículos comienzan a madurar durante cada ciclo menstrual; lo normal es que un solo folículo complete su maduración. En la actualidad se cree que la atresia es un mecanismo por el cual unos cuantos folículos se estimulan para mantener su desarrollo a través de la muerte programada de los otros folículos. Así, un folículo puede sufrir atresia en cualquier etapa de su maduración. El proceso se torna más complejo a medida que el folículo avanza hacia la maduración.

En la atresia de los folículos primordiales y de los folículos en crecimiento pequeños, el oocito inmaduro reduce su tamaño y se degenera; en las células de la granulosa ocurren alteraciones similares. Los **folículos atrésicos** se retraen y por último desaparecen de la estroma del ovario a causa de la repetición de episodios de apoptosis y fagocitosis de las células de la granulosa (Lámina 93, p. 874). A medida que las células se reabsorben y desaparecen, las células circundantes de la estroma migran al espacio que antes ocupaba el folículo, con lo que se borra todo rastro de su existencia.

En la atresia de los folículos en crecimiento grandes, la degeneración del oocito maduro se retrasa y parece que ocurre secundariamente a alteraciones degenerativas de la pared folicular (Lámina 93, p. 874). Este retraso indica que una vez que el oocito ha alcanzado su madurez y competencia ya no es sensible a los mismos estímulos que inician la atresia de las células de la granulosa. Los cambios foliculares comprenden los siguientes acontecimientos secuenciales:

- Iniciación de la apoptosis en las células de la granulosa, lo cual está indicado por el cese de las mitosis y la expresión de endonucleasas y otras enzimas hidrolíticas en estas células
- Invasión de la capa granulosa por neutrófilos y macrófagos
- Invasión de la capa granulosa por lengüetas de tejido conjuntivo vascularizado
- Exfoliación de las células de la granulosa dentro del antro folicular
- Hipertrofia de las células de la teca interna
- Colapso del folículo conforme la degeneración continúa
- Invasión de la cavidad del folículo por tejido conjuntivo

Estudios recientes indican que varios productos génicos regulan el proceso de la atresia folicular. Uno de estos productos es la **proteína nerviosa inhibidora de la apoptosis (NAIP)** inducida por gonadotrofinas, que inhibe y retarda las alteraciones apoptósicas en la célula de la granulosa. La expresión del gen de la NAIP ocurre en todas las etapas del folículo en crecimiento pero falta en los folículos que sufren atresia. Una concentración elevada de gonadotrofinas inhibe la apoptosis en los folículos ováricos porque aumenta la expresión de NAIP en los ovarios.

El oocito sufre las alteraciones típicas asociadas con la degeneración y la autólisis y los restos son fagocitados por macrófagos invasores. La membrana pelúcida, que es resistente a las alteraciones autolíticas que ocurren en las células asociadas con ella, se pliega y se colapsa mientras se desintegra con lentitud dentro de la cavidad del folículo. Los macrófagos del tejido conjuntivo participan en la fagocitosis de la membrana pelúcida y de los restos de las células en degeneración. La membrana basal, que separa las células de la granulosa de las células de la teca interna, puede desprenderse de las

• RECUADRO 23.2 Correlación clínica: fecundación in vitro

Hay varias indicaciones para la **fecundación in vitro (IVF)** pero la principal es la infertilidad causada por una lesión tubárica bilateral no corregible con cirugía o por la falta de las trompas uterinas. Para inducir el desarrollo y la maduración foliculares múltiples, las mujeres seleccionadas para un proceso de IVF se someten a una hiperestimulación controlada de los ovarios. La hiperestimulación se logra con tratamientos hormonales diferentes en los que se usan gonadotrofinas menopáusicas humanas y citrato de clomifeno (Serophene®) con FSH o sin ella.

Los oocitos preovulatorios maduros se extraen de los folículos de de Graaf por aspiración transvaginal o aspiración percutánea guiada por ecografía o laparoscopia. Antes de la inseminación, los oocitos se preincuban en un medio especializado con complementos séricos por un período de tiempo determinado por su etapa de madurez.

El semen obtenido se coloca en un medio especial. Luego se añaden los oocitos al medio con el semen para que ocurra la fecundación. Doce a 16 horas más tarde los oocitos se examinan con el microscopio de interferencia diferencial para ver si hay pronúcleos femeninos y masculinos, lo cual indica el buen éxito de la fecundación (Fig. F23.2.1a). En esta etapa el oocito fecundado puede congelarse para procedimientos de IVF futuros. En general, el 80% de los oocitos maduros cultivados in vitro se fecunda. En este momento el producto de la concepción se transfiere por 24 a 48 horas a un medio de crecimiento especial, donde se permite que crezca hasta la etapa de cuatro a seis células (Fig. F23.2.1b). Luego, en el tercero o cuarto día posterior a la aspiración inicial del oocito, se transfieren varios productos al interior del útero a través de la vagina y el conducto del cuello uterino. Antes de la transferencia del producto de la concepción, el útero se ha preparado para recibirlo mediante la administración de las hormonas adecuadas. Por consiguiente, los que serán los embriones se colocan en un útero que ha sido preparado hormonalmente para dar las condiciones reinantes en una implantación normal (véase la p. 852). Justo después de la transferencia suele empezarse el tratamiento intensivo con progesterona para simular la función del cuerpo lúteo del embarazo.

En los últimos años los protocolos de tratamiento existentes se han optimizado en un grado tal que el embarazo y parto exitosos con los programas de IVF han superado el 30% por transferencia de producto de la concepción. Se podrían lograr mejoras adicionales en los índices de embarazo con la introducción de fármacos nuevos, como FSH recombinante o antagonistas de la hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH), que proveyesen un tratamiento hormonal individualizado. Por otro lado, la generación de embarazos múltiples, que es la complicación principal de la IVF, podría limitarse al reducir la cantidad de productos de la concepción transferidos.

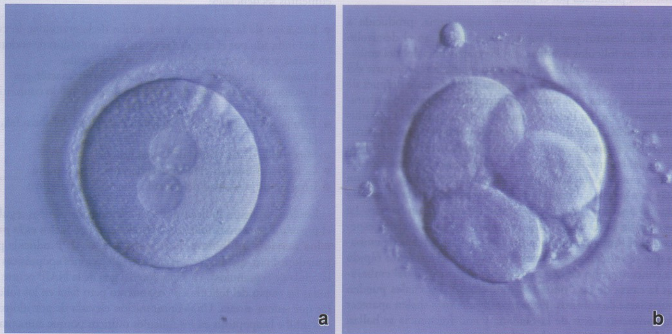


FIGURA F23.2.1 • **Etapas iniciales del desarrollo embrionario humano. a.** Esta imagen, obtenida con el microscopio de interferencia equipado con óptica de Nomarski, muestra un oocito fecundado humano con dos pronúcleos. El cigoto se desarrolla luego de la fusión de ambos pronúcleos, el femenino y el masculino, por alineación y disolución de las envolturas nucleares. La célula resultante contendrá un complemento diploide de 46 cromosomas. 400 ×. **b.** En esta imagen se muestra un embrión humano de 48 horas de vida que crece en un medio de cultivo especial. En esta etapa el producto de la concepción está compuesto por cuatro células. En los procedimientos de IVF el producto de la concepción suele transferirse a la cavidad uterina en esta etapa. 400 × (gentileza del Dr. Peter Fehr).

células foliculares y aumentar su espesor para formar una capa hialina ondulada que recibe el nombre de **membrana vítrea**. Esta estructura es característica de los folículos en las etapas finales de la atresia.

En algunos folículos atrésicos ocurre un agrandamiento de las células de la teca interna. Estas células son similares a las células luteínicas de la teca y se organizan en cordones radiales separados por tejido conjuntivo en el que se desarrolla una red capilar extensa. Estos folículos atrésicos, que se parecen a un cuerpo lúteo antiguo, se denominan **cuerpos lúteos atrésicos**.

La glándula intersticial surge de la teca interna del folículo atrésico.

Conforme los **folículos atrésicos** continúan su degeneración, en el centro de la masa celular aparece una cicatriz con estrías hialinas, lo cual le da el aspecto de un cuerpo albicans pequeño. Esta estructura por último desaparece cuando la estroma ovárica invade el folículo en degeneración. En los ovarios de varios mamíferos los cordones de células luteínicas no se degeneran de inmediato sino que se fragmentan y se dispersan en la estroma. Estos cordones celulares forman la **glándula intersticial** del ovario y producen hormonas esteroides. El desarrollo de la glándula intersticial es muy extenso en las especies animales que tienen muchas crías en cada parto.

En el ovario humano hay relativamente poca cantidad de células intersticiales. Son más abundantes en el primer año de vida y durante las fases iniciales de la pubertad, lo cual concuerda con los momentos de más atresia folicular. En la menarca ocurre la involución de las células intersticiales; en consecuencia, son pocas las que quedan durante la vida fértil y la menopausia. Se ha afirmado que en los seres humanos las células intersticiales son una fuente importante de estrógenos que influyen sobre el crecimiento y el desarrollo de los órganos sexuales secundarios en los comienzos de la pubertad. En otras especies se ha comprobado que las células intersticiales producen progesterona.

En el hilio del ovario humano se encuentran las llamadas **células hiliares ováricas** asociadas con estructuras vasculares y fibras nerviosas amielínicas. Estas células, que parece que están estructuralmente relacionadas con las células intersticiales del testículo, contienen **cristales de Reinke**. Al parecer, las células hiliares responden a los cambios hormonales que ocurren durante el embarazo y en los comienzos de la menopausia. El resultado de las investigaciones indica que las células hiliares secretan andrógenos; la hiperplasia o los tumores que se asocian con estas células suelen producir masculinización.

Irrigación sanguínea y drenaje linfático

La irrigación sanguínea de los ovarios tiene dos orígenes diferentes: las arterias ováricas y las arterias uterinas.

Las **arterias ováricas** son ramas de la aorta abdominal que llegan a los ovarios a través de los ligamentos suspensorios y constituyen la fuente principal de sangre oxigenada para los ovarios y las trompas uterinas. Estas arterias se anastomosan con la segunda fuente de sangre para los ovarios, las **ramas ováricas de las arterias uterinas**, que se originan en las arterias ilíacas internas. Vasos bastante grandes que surgen de esta región de anastomosis atraviesan el mesoovario y se introducen en el hilio ovárico. Se llaman **arterias helicinas** porque se ramifican y se enrollan al pasar a la médula ovárica (véase la Fig. 23.2).

Las arterias están acompañadas por venas que forman un plexo, denominado **plexo pampiniforme**, al abandonar el órgano por el hilio. Los componentes del plexo se reúnen para formar la vena ovárica.

En la región cortical del ovario las redes de vasos linfáticos de las capas tecales rodean los folículos en desarrollo grandes y los folículos atrésicos, así como los cuerpos lúteos. Los vasos linfáticos siguen el trayecto de las arterias ováricas conforme ascienden hacia los ganglios linfáticos paraaórticos en la región lumbar.

Inervación

Los ovarios están inervados por el plexo ovárico autónomo.

Las fibras nerviosas sensitivas y autónomas que inervan el ovario forman parte sobre todo del plexo ovárico. Aunque está claro que el ovario recibe fibras simpáticas y parasimpáticas, poco se sabe acerca de su distribución real. En la médula hay grupos dispersos de células ganglionares parasimpáticas. Las fibras nerviosas siguen las arterias en su paso por la médula y la corteza ováricas e inervan el músculo liso de las paredes vasculares. Las fibras nerviosas asociadas con los folículos ováricos no perforan su lámina basal. En la estroma hay terminaciones nerviosas sensitivas dispersas. Las fibras sensitivas envían impulsos a través del plexo ovárico que alcanzan los ganglios espinales de los primeros nervios lumbares. Por consiguiente, el dolor ovárico es referido en la distribución cutánea de estos nervios espinales.

Durante la ovulación, alrededor del 45% de las mujeres padece el dolor de la mitad del ciclo (el famoso "Mittelschmerz" de las comunidades de habla alemana). Suele describirse como un dolor sordo en la región abdominal inferior que dura desde unos pocos minutos hasta 24 horas y a menudo se acompaña de una metrorragia (hemorragia uterina) leve. Se cree que este dolor está relacionado con la contracción de células musculares lisas en el ovario y en sus ligamentos. Estas contracciones se producen en respuesta a un aumento de la concentración de prostaglandina F2 mediada por el aumento masivo de LH coincidente con la ovulación.

TROMPAS UTERINAS

Las **trompas uterinas** u **oviductos** son órganos pares con forma de tubo que se extienden bilateralmente desde el útero hasta los ovarios (véase la Fig. 23.1). También llamadas **trompas de Falopio**, estos órganos tubulares transportan el óvulo desde el ovario hasta el útero y proveen el medio ambiente necesario para la fecundación y el desarrollo inicial del cigoto hasta su etapa de mórula. Uno de los extremos de la trompa está junto a un ovario y se abre hacia la cavidad peritoneal; el otro extremo se comunica con la cavidad uterina.

Cada **trompa uterina**, que mide aproximadamente 10 a 12 cm de longitud, puede dividirse en cuatro segmentos macroscópicos:

- El **infundíbulo** o **pabellón** es el segmento tubárico con forma de embudo que está junto al ovario. En su extremo distal se abre hacia la cavidad peritoneal, mientras que el extremo proximal se continúa con la ampolla. El borde libre del infundíbulo tiene prolongaciones largas y delgadas, llamadas **franjas**, que se extienden hacia el ovario.
- La **ampolla** es el segmento más largo, constituye alrededor de los dos tercios de la longitud tubárica total y es el sitio donde ocurre la fecundación.
- El **istmo** es el segmento medial estrecho de la trompa que es contiguo al útero.

• RECUADRO 23.3 Consideraciones funcionales: resumen de la regulación hormonal del ciclo ovárico

Durante cada **ciclo menstrual**, el ovario atraviesa por cambios cíclicos que comprenden dos fases:

- Fase folicular
- Fase luteínica

La ovulación ocurre entre las dos fases (Fig. F23.3.1).

La **fase folicular** comienza con el desarrollo de una pequeña cantidad de folículos primarios (10 a 20) bajo la acción de la FSH y la LH. La selección de los folículos dominantes se produce entre los días 5 y 7 del ciclo menstrual. Durante los primeros 8 a 10 días del ciclo la FSH es la hormona principal que influye sobre el crecimiento de los folículos. Estimula las células de la granulosa y de la teca, que comienzan a secretar hormonas esteroides, sobre todo estrógenos, hacia la luz folicular. Conforme la producción de estrógenos en el folículo dominante aumenta, la secreción adenohipofisaria de FSH es inhibida por un circuito de retrocontrol negativo. Los estrógenos siguen acumulándose en la luz folicular y por último alcanzan una concentración que independiza al folículo de la FSH para su crecimiento y desarrollo continuos. Al final de la fase folicular, antes de la ovulación, la concentración de progesterona empieza a aumentar por efecto de la LH. La cantidad de estrógenos en la sangre circulante inhibe la producción adicional de FSH por la adenohipófisis. La ovulación es inducida por un aumento vertiginoso de la concentración de LH que ocurre al mismo tiempo que un aumento más leve de la concentración de FSH. La expulsión del oocito se produce unas 34 a 36 horas después del inicio del aumento de la LH o unas 10 a 12 horas después del incremento máximo de esta hormona.

La **fase luteínica** se inicia inmediatamente después de la ovulación, mientras las células de la granulosa y de la teca del folículo roto sufren una transformación morfológica rápida para formar el cuerpo lúteo. El cuerpo lúteo secreta estrógenos y una gran cantidad de progesterona. Bajo la influencia de ambas hormonas, pero sobre todo de la progesterona, el endometrio comienza su fase secretora, que es indispensable para la preparación del útero para la implantación en el caso de que el óvulo sea fecundado. La LH parece que tiene a su cargo el desarrollo y el mantenimiento del cuerpo lúteo durante el ciclo menstrual. Si no hay fecundación, el cuerpo lúteo se degenera en unos cuantos días conforme disminuyen las concentraciones hormonales. Si ocurre la fecundación, el cuerpo lúteo se mantiene y continúa secretando progesterona y estrógenos. La hCG, que inicialmente es sintetizada por el producto de la concepción y luego por la placenta, estimula el cuerpo lúteo y lo mantiene durante el embarazo.

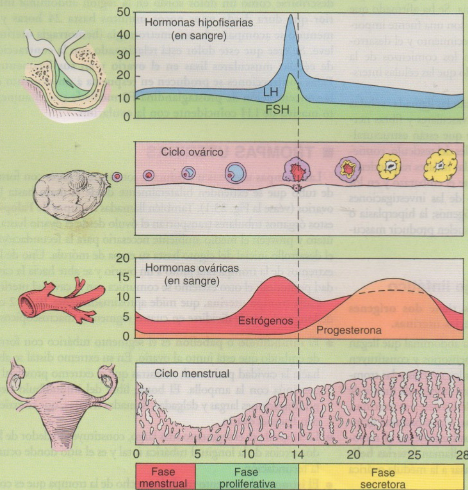


FIGURA F23.3.1 • Relación entre los fenómenos morfológicos y fisiológicos que ocurren durante el ciclo menstrual. Este diagrama ilustra la relación de los cambios morfológicos en el endometrio y el ovario con la concentración sanguínea de las hormonas hipofisarias y ováricas durante el ciclo menstrual. Las concentraciones plasmáticas de las hormonas hipofisarias y ováricas están indicadas en unidades arbitrarias. *LH,* hormona luteinizante; *FSH,* hormona foliculoestimulante.

- La **porción intramural** o **uterina**, de alrededor de 1 cm de largo, está dentro de la pared del útero y se abre en la cavidad uterina.

La pared de la trompa uterina está compuesta por tres capas.

La pared de la **trompa uterina** se parece a la pared de otras vísceras huecas y está compuesta por una capa serosa externa, una capa muscular intermedia y una capa mucosa interna. No obstante, la trompa carece de submucosa.

- La **serosa** o peritoneo visceral es el estrato más externo de la trompa uterina y consiste en un mesotelio y una capa delgada de tejido conjuntivo.
- La **muscular**, en la mayor parte de su longitud, está organizada en una capa circular interna bastante gruesa y una capa longitudinal externa más fina. El límite entre estas dos capas suele ser poco nítido.
- La **mucosa**, que es el revestimiento interno de la trompa uterina, tiene pliegues longitudinales bastante finos que se proyectan dentro de la luz tubárica a lo largo de toda su longitud. Los pliegues son muy abundantes y complejos en la ampolla (Fig. 23.13 y Lámina 95, p. 878) y se tornan más pequeños en el istmo.

El **revestimiento epitelial de la mucosa** consiste en un epitelio simple cilíndrico compuesto por dos tipos de células: ciliadas y no ciliadas (Fig. 23.13b). Representan estados funcionales diferentes de un solo tipo celular.

- Las **células ciliadas** son muy abundantes en el infundíbulo y la ampolla. El batir de los cilios está dirigido hacia el útero.
- Las **células no ciliadas** son secretoras y producen el líquido que contiene sustancias nutritivas para el óvulo.

Las células epiteliales sufren hipertrofia cíclica durante la fase folicular y atrofia durante la fase lútea en respuesta a los cambios de las concentraciones hormonales, en particular de los estrógenos. Además, la relación entre células ciliadas y células no ciliadas se modifica durante el ciclo hormonal. Los estrógenos estimulan la ciliogénesis y la progesterona aumenta la cantidad de las células secretoras. En el momento de la ovulación el epitelio alcanza una altura de más o menos 30 µm, que luego se reduce a la mitad justo antes de iniciarse la menstruación.

En la trompa uterina ocurre transporte bidireccional.

La **trompa uterina** ejecuta movimientos activos poco antes de la ovulación que determinan que las franjas entren en contacto estre-





FIGURA 23.13 • Microfotografías de una trompa uterina humana. a. Este corte transversal se realizó cerca de la región de la ampolla de la trompa uterina. La mucosa tiene pliegues extensos que se proyectan dentro de la luz tubárica. La muscular está compuesta por una capa interna gruesa de fibras con disposición circular y una capa externa de fibras longitudinales. Obsérvense varias ramas de las arterias uterina y ovárica (*BV*) que transcurren a lo largo de la trompa uterina. 16 ×. **b.** La superficie interna de la trompa está revestida por un epitelio simple cilíndrico compuesto por células ciliadas (hacia arriba del punto señalado por la *punta de flecha*) y células no ciliadas (hacia abajo de la *punta de flecha*). 640 ×.

cho con el ovario y se ubiquen sobre la región de la superficie ovárica donde ocurrirá la rotura para la expulsión del oocito. Una vez que éste se libera, las células ciliadas del infundíbulo lo "barren" hacia el orificio tubárico y así impiden que caiga en la cavidad peritoneal. El oocito se desplaza a lo largo de la trompa y es impulsado por las contracciones peristálticas de ésta. Los mecanismos por los cuales los espermatozoides y el oocito se desplazan en sentidos opuestos aún no se conocen bien. Los resultados de las investigaciones indican que tanto el **movimiento ciliar** como la **actividad muscular peristáltica** participan en la traslación del oocito. Por otro lado, el movimiento de los espermatozoides es demasiado rápido para poder explicarse sólo por su movilidad intrínseca. **La fecundación suele ocurrir en la ampolla**, cerca del límite con el istmo. El huevo permanece en la trompa por unos 3 días antes de pasar al útero. **Varias situaciones que alteran la integridad del sistema de transporte tubárico (p. ej., inflamación, uso de dispositivos intrauterinos, manipulación quirúrgica, ligación tubárica) pueden causar un embarazo ectópico. La mayor parte de los embarazos ectópicos (98%) ocurren en la trompa uterina (embarazos tubáricos); otros sitios de implantación del blastocisto en los embarazos ectópicos son la cavidad peritoneal, los ovarios y el cuello del útero.**

ÚTERO

El útero recibe la mórula en proliferación rápida que proviene de la trompa uterina. Todo crecimiento embrionario y fetal ulterior ocurre en el útero, que sufre cambios asombrosos en cuanto a tamaño y desarrollo. El útero humano es un órgano hueco con forma de pera que está ubicado en la pelvis entre la vejiga y el recto. En la mujer nulípara pesa de 30 a 40 g y mide 7,5 cm de largo, 5 cm de ancho en su parte superior y 2,5 cm de espesor. Su luz, que también es aplanada, está en continuidad con la de las trompas y la de la vagina.

Desde el punto de vista anatómico, el **útero** se divide en dos regiones:

- El **cuerpo**, que es la porción superior grande del órgano. La superficie anterior es casi plana, mientras que la superficie posterior es convexa. La parte más alta y redondeada del cuerpo que se expande por arriba de la desembocadura de las trompas uterinas recibe el nombre de **fondo uterino**.
- El **cuello** o **cérvix**, que es la porción inferior angosta del útero y está separada del cuerpo por un **istmo** (véase la Fig. 23.1). La luz del cérvix **(conducto del cuello del útero)** exhibe dos estrechamientos, uno en cada extremo, que se llaman **orificio interno** (el que comunica con la cavidad del cuerpo uterino) y **orificio externo** (el que comunica con la luz vaginal).

La pared uterina está compuesta por tres capas (Fig. 23.14). Desde la luz hacia afuera son las siguientes:

- **Endometrio**, que es la mucosa del útero.
- **Miometrio**, que es la capa muscular gruesa. Está en continuidad con la capa muscular de las trompas uterinas y de la vagina. Las fibras musculares lisas también se extienden dentro de los ligamentos fijados al útero.
- **Perimetrio**, que es la capa serosa externa o la cubierta peritoneal visceral del útero. El perimetrio se continúa con el peritoneo pélvico y abdominal y está compuesto por un mesotelio y una capa delgada de tejido conjuntivo laxo. Bajo el mesotelio suele ser prominente una capa de tejido elástico. El perimetrio cubre toda la superficie posterior del útero pero sólo una parte de su superficie anterior. El resto de la superficie anterior está tapizado por tejido conjuntivo que forma una adventicia.

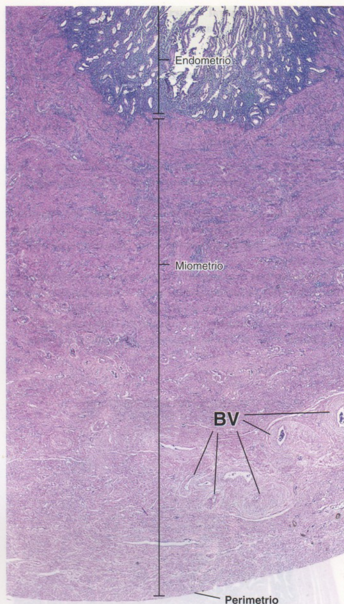


FIGURA 23.14 • Microfotografía de un corte sagital de un útero humano. En este corte aparecen las tres capas de la pared uterina: el endometrio (la capa más interna que tapiza la superficie luminal del útero), el miometrio (la capa intermedia gruesa de músculo liso) y el perimetrio (la capa muy delgada de peritoneo que cubre la superficie externa del útero). La parte más externa del miometrio contiene los vasos sanguíneos mayores (*BV*) que irrigan el útero. 8 ×.

Tanto el miometrio como el endometrio sufren cambios cíclicos mensuales cuya finalidad es preparar el útero para la implantación de un embrión. Estos cambios constituyen el ciclo menstrual. Si se implanta un embrión, el ciclo se detiene y ambas capas sufren crecimiento y diferenciación considerables durante el embarazo (que se comenta más adelante).

El miometrio forma un sincitio estructural y funcional.

El **miometrio** es el estrato más grueso de la pared uterina y está compuesto por tres capas de músculo liso de límites mal definidos:

- La capa muscular media contiene una cantidad abundante de vasos sanguíneos grandes (plexos venosos) y vasos linfáticos y se denomina **estrato vascular**. Es la capa más gruesa y posee haces musculares lisos entrelazados con orientación circular o en espiral.
- Los haces musculares lisos de las **capas interna y externa** están orientados predominantemente paralelos al eje longitudinal del útero.

Al igual que en la mayoría de los órganos huecos de forma redondeada, como la vesícula biliar y la vejiga urinaria, la orientación muscular no es distintiva. Los haces musculares visibles en los cortes histológicos de rutina parecen dispuestos al azar. Durante la contracción uterina, las tres capas del miometrio actúan en conjunto como un sincitio funcional para expulsar el contenido luminal a través de un orificio estrecho.

En el útero no gestante las células musculares lisas miden unos 50 μm de longitud. Durante el embarazo el útero sufre un agrandamiento enorme. El crecimiento es causado en primer lugar por la hipertrofia de las células musculares lisas existentes (que pueden alcanzar más de 500 μm de largo) y en segundo lugar por el desarrollo de fibras nuevas (hiperplasia) a través de la división mitótica de células musculares existentes y la diferenciación de células mesenquimáticas indiferenciadas. La cantidad de tejido conjuntivo también aumenta. **Conforme progresa el embarazo, la pared uterina se torna cada vez más fina a medida que se estira a causa del crecimiento del feto. Luego del parto el útero retorna casi a su tamaño original. Algunas fibras musculares se degeneran, pero la mayor parte retorna a su tamaño original. El colágeno producido durante el embarazo para fortalecer el miometrio entonces es degradado enzimáticamente por las células que lo secretaron. La cavidad uterina permanece más grande y la pared muscular más gruesa que antes del embarazo.**

Comparado con el cuerpo del útero, el cérvix tiene más tejido conjuntivo y menos músculo liso. Las fibras elásticas abundan en el cérvix pero en el cuerpo del útero sólo aparecen en cantidades apreciables en la capa externa del miometrio.

Durante un ciclo menstrual el endometrio prolifera y luego se degenera.

A lo largo de toda la vida fértil, cada mes el **endometrio sufre cambios cíclicos** que lo preparan para la implantación del producto de la concepción y para sustentar el desarrollo embrionario y fetal ulterior. Los cambios de la actividad secretora endometrial durante el ciclo concuerdan con la maduración de los folículos ováricos (véase el Recuadro 23.3). El final de cada ciclo se caracteriza por la destrucción y el desprendimiento parciales del endometrio que se acompañan de hemorragia desde los vasos de la mucosa. La eliminación de sangre y restos de tejidos por la vagina, que suele durar de 3 a 5 días, se conoce como **menstruación** o **flujo menstrual**. Se considera que el **ciclo menstrual** comienza el día que aparece la menstruación.

Durante la vida fértil, el endometrio está compuesto por dos capas o estratos que tienen estructura y función diferentes (Fig. 23.15 y Lámina 96, p. 880):

- **Capa** o **estrato funcional**. Esta capa es la parte gruesa del endometrio que se desprende durante la menstruación.
- **Capa** o **estrato basal**. Esta capa se retiene durante la menstruación y es el origen de la regeneración de la capa funcional.

La capa funcional es el estrato que prolifera y se degenera durante el ciclo menstrual.

Durante las **fases del ciclo menstrual**, el espesor del endometrio varía de 1 a 6 mm. Está revestido por un epitelio simple cilíndrico con una mezcla de células secretoras y células ciliadas. El epitelio superficial se invagina en la lámina propia subyacente (**estroma endometrial**) para formar las glándulas endometriales. Estas glándulas tubulares simples, que poseen una cantidad menor de células ciliadas, a veces se ramifican en la parte más profunda del endometrio. La estroma endometrial, que parece un mesénquima, es muy celular y contiene una abundancia de sustancia fundamental intercelular. Al igual que en la trompa uterina, aquí no hay una submucosa que separe el endometrio del miometrio.

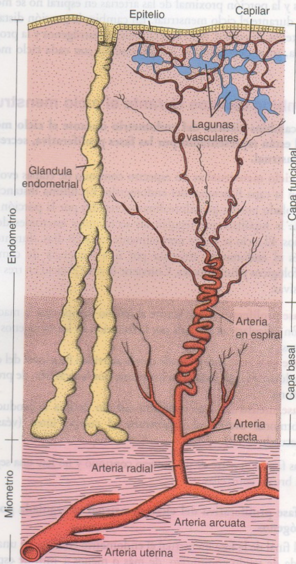


FIGURA 23.15 • Diagrama esquemático que ilustra la irrigación sanguínea del endometrio. Las dos capas del endometrio (capa basal y capa funcional) son irrigadas por ramas de la arteria uterina. Las arterias en espiral, que están en el límite entre estas dos capas, se degeneran y se regeneran durante el ciclo menstrual por la acción de los estrógenos y la progesterona (basado en Weiss L. Cell and Tissue Biology: A Textbook of Histology. 6th ed. Baltimore: Urban & Schwarzenberg; 1988).

La vasculatura del endometrio también prolifera y se degenera en cada ciclo menstrual.

El endometrio posee un sistema de vasos sanguíneos singular (véase la Fig. 23.15). La arteria uterina emite 6 a 10 arterias arcuatas que se anastomosan en el miometrio. Ramas de estas arterias (las **arterias radiales**) llegan a la capa basal del endometrio, donde dan origen a arterias pequeñas (las arterias rectas) que irrigan esta región. La rama principal de la arteria radial continúa su trayecto hacia la superficie endometrial mientras se enrolla para adquirir un aspecto de solenoide; de ahí que reciba el nombre de **arteria en espiral** o **arteria helicoidal**. Las arterias en espiral emiten muchas arteriolas que con frecuencia se anastomosan y forman un lecho capilar extenso. Este lecho capilar comprende segmentos dilatados de paredes delgadas que se denominan **lagunas**. Las lagunas sanguíneas también pueden formar parte del sistema venoso que drena el endometrio. Las arterias rectas y la porción proximal de las arterias en espiral no se modifican durante el ciclo menstrual. En cambio, la porción distal de las arterias en espiral, bajo la acción de los estrógenos y la progesterona, sufre degeneración y regeneración con cada ciclo menstrual.

Cambios cíclicos durante el ciclo menstrual

Los cambios cíclicos del endometrio durante el ciclo menstrual están representados por las fases proliferativa, secretora y menstrual.

El **ciclo menstrual** es un espectro continuo de etapas evolutivas en la capa funcional del endometrio. En última instancia es controlado por las gonadotrofinas secretadas por la porción distal de la hipófisis que regulan las secreciones esteroides de los ovarios. El ciclo se repite normalmente cada 28 días, durante los cuales el endometrio atraviesa por una secuencia de cambios morfológicos y funcionales. Conviene dividir el ciclo en tres fases sucesivas:

- **Fase proliferativa**, que ocurre al mismo tiempo que la maduración folicular y es afectada por la secreción de los estrógenos ováricos.
- **Fase secretora**, que coincide con la actividad funcional del cuerpo lúteo y es afectada principalmente por la secreción de progesterona.
- **Fase menstrual**, que comienza cuando declina la producción hormonal ovárica al degenerarse el cuerpo lúteo (véase el Recuadro 23.3).

Las fases son parte de un proceso continuo y no hay una separación brusca entre ellas.

La fase proliferativa del ciclo menstrual es regulada por los estrógenos.

Al final de la fase menstrual el endometrio consiste en una fina banda de tejido conjuntivo, de más o menos 1 mm de espesor, que contiene las porciones basales de las glándulas endometriales y los segmentos proximales de las arterias en espiral (véase la Fig. 23.15). Este estrato es la capa basal del endometrio; el estrato desprendido durante la menstruación es la capa funcional. La **fase proliferativa** se inicia por **acción de los estrógenos**. Las células epiteliales, las células de la estroma y las células endoteliales de la capa basal proliferan con rapidez y pueden verse los cambios siguientes:

- Las células epiteliales en la porción glandular basal reconstituyen las glándulas y migran para cubrir la superficie endometrial denudada.
- Las células de la estroma proliferan y secretan colágeno y sustancia fundamental.
- Las arterias en espiral se alargan conforme el endometrio se restablece; estas arterias están apenas contorneadas y no se extienden hasta el tercio superior del endometrio.

La fase proliferativa continúa hasta 1 día después de la ovulación, que ocurre en el día 14 de un ciclo de 28 días. Al final de esta fase el endometrio ha alcanzado un espesor de unos 3 mm. Las glándulas tienen una luz estrecha y son relativamente rectas, con un aspecto apenas ondulado (Fig. 23.16a). En la región basal de las células epiteliales hay acumulación de glucógeno. En los cortes histológicos de rutina la extracción del glucógeno durante la técnica de preparación determina que el citoplasma celular basal aparezca vacío.

La fase secretora del ciclo menstrual es regulada por la progesterona.

Uno o dos días después de la ovulación y por **efecto de la progesterona**, en la capa funcional del endometrio comienzan a producirse cambios notorios. El endometrio se torna edematoso y puede llegar a medir 5 a 6 mm de espesor. Las glándulas crecen y adquieren un aspecto "en tirabuzón" o "en serrucho", al mismo tiempo que sus luces se distienden al acumularse producto de secreción (Fig. 23.16b). El líquido mucoide producido por el epitelio glandular tiene muchas sustancias nutritivas (en particular glucógeno) que son necesarias para sustentar el desarrollo en el caso de que ocurra la implantación. Ahora las mitosis son infrecuentes. El crecimiento que se ve en esta etapa es producto de la hipertrofia de las células epiteliales, el aumento de la vasculatura y el edema del endometrio. Durante la fase secretora, las arterias en espiral se alargan y se enrollan más, de modo que llegan casi hasta la superficie endometrial (Lámina 97, p. 882).

La acción secuencial de los estrógenos y la progesterona sobre las **células de la estroma** las torna capaces de transformarse en **células deciduales**. El estímulo transformador es la implantación del blastocisto. El resultado de la transformación consiste en la aparición de células grandes y pálidas, con glucógeno abundante. Aunque su función precisa no se conoce, es obvio que estas células proveen un medio favorable para la nutrición del producto de la concepción y crean una capa especializada que facilita la separación de la placenta de la pared uterina al final del embarazo.

La fase menstrual es causada por la disminución de la secreción ovárica de progesterona y estrógenos.

El **cuerpo lúteo** permanece activo en la secreción de hormonas durante sólo unos 10 días si no se produce la fecundación. Al disminuir rápidamente las concentraciones hormonales ocurren cambios en la irrigación de la capa funcional del endometrio. Al principio las contracciones periódicas de las paredes de las arterias en espiral, que duran varias horas, causan la **isquemia** de la **capa funcional**. Las glándulas dejan de secretar y el endometrio reduce su espesor conforme la estroma se torna menos edematosa. Después de unos 2 días, los períodos prolongados de contracción arterial, con pocos momentos de permeabilidad, causan la destrucción del epitelio de revestimiento superficial y la rotura de los vasos sanguíneos. Cuando las arterias en espiral se ocluyen, la sangre circula hacia la capa basal pero no hacia la capa funcional. El flujo menstrual está formado por sangre, líquido uterino y células epiteliales y

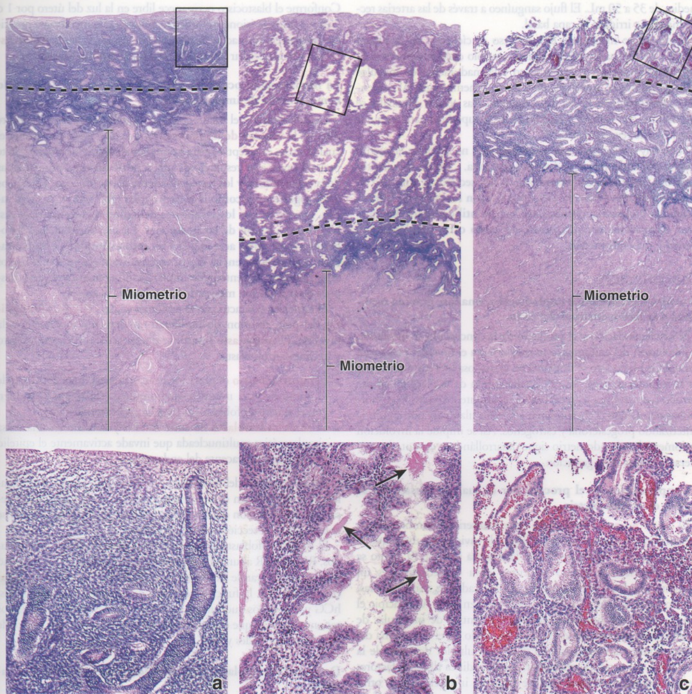


FIGURA 23.16 • Microfotografías de la mucosa uterina en las fases proliferativa, secretora y menstrual del ciclo menstrual. a. En el *panel superior* se muestra el endometrio en la fase proliferativa del ciclo. Durante esta fase la capa funcional (separada de la capa basal por la *línea de puntos*) aumenta mucho su espesor. 15 ×. En el *panel inferior* se ven con más aumento las glándulas endometriales que se extienden desde la capa basal hacia la superficie. 55 ×. **b.** En el *panel superior* se muestra el endometrio en la fase secretora del ciclo. Las glándulas han adquirido un aspecto tortuoso, que se describe como "en serrucho" o "en tirabuzón", a causa de su gran crecimiento dentro del espesor cada vez mayor del endometrio. Los cambios morfológicos de la capa basal (por debajo de la *línea de puntos*) son menos espectaculares. 20 ×. En el *panel inferior* aparecen las glándulas endometriales que se han seccionado en un plano cercano al de sus ejes longitudinales. Obsérvese el aspecto "en serrucho" muy pronunciado y la secreción mucosa en la luz (*flechas*). 60 ×. **c.** En el *panel superior* aparece la capa funcional (por arriba de la *línea de puntos*). Una gran parte de la capa funcional se ha degenerado y se ha desprendido. 15 ×. El *panel inferior* muestra la sangre extravasada y la necrosis en la capa funcional. 55 ×.

de la estroma que se han desprendido de la capa funcional del endometrio. Al desprenderse fragmentos del endometrio, los extremos desgarrados de las venas, las arterias y las glándulas quedan expuestos (Fig. 23.16c). El desprendimiento continúa hasta que sólo queda la capa basal. La coagulación de la sangre está inhibida durante este período de flujo menstrual. El flujo arterial está restringido, excepto por los breves períodos de relajación de las paredes musculares de las arterias en espiral. Por los extremos abiertos de las venas mana sangre todo el tiempo. La **menstruación** normalmente dura alrededor de 5 días. La hemorragia durante la fase menstrual es, en pro-

medio, de 35 a 50 mL. El flujo sanguíneo a través de las arterias rectas mantiene irrigada la capa basal.

Como ya se mencionó, este proceso es cíclico y en la Figura F23.2.1 del Recuadro 23.3 se ilustra un solo ciclo endometrial. Si no hay fecundación, el crecimiento y la maduración de folículos ováricos nuevos se acompaña del cese de la hemorragia. Al comenzar la fase proliferativa del ciclo siguiente, las células epiteliales se multiplican con rapidez y migran hacia la superficie para restaurar el epitelio de revestimiento.

Si no hay ovulación (**ciclo anovulatorio**), no se forma el cuerpo lúteo y, por ende, no se produce progesterona. Cuando falta la progesterona, el endometrio no entra en la fase secretora y continúa en la fase proliferativa hasta la menstruación. **En los casos de infertilidad, las biopsias endometriales son de utilidad para diagnosticar estos ciclos anovulatorios, así como otras patologías del ovario y del endometrio.**

Implantación

Si ocurre fecundación e implantación, una fase grávida reemplaza a la fase menstrual del ciclo.

Si hay fecundación y el producto de la concepción se **implanta**, la involución del endometrio se retrasa hasta el final del embarazo. Cuando el blastocisto se implanta en la mucosa uterina al principio de la segunda semana, las células del corion de la placenta en desarrollo comienzan a secretar **hCG** y otras luteotrofinas. Estas hormonas mantienen el cuerpo lúteo y lo estimulan para que continúe sintetizando progesterona y estrógenos. Así se impide la involución endometrial y el endometrio sigue desarrollándose durante las primeras semanas de la gestación.

La implantación es el proceso por el cual un blastocisto se instala en el endometrio.

El **óvulo humano fecundado** sufre una serie de cambios mientras atraviesa la trompa uterina y llega a la cavidad del útero que lo preparan para su implantación en la mucosa uterina. El cigoto se divide mitóticamente pero no crece, cuya consecuencia es un aumento rápido de la cantidad de células, cada vez más pequeñas, que no coincide con un aumento del volumen total. Al principio el producto de la concepción está bajo el control de moléculas de información maternas que se han acumulado en el citoplasma del óvulo durante la ovogénesis. El desarrollo ulterior depende de la activación del genoma embrionario, que codifica diversos factores de crecimiento, componentes de uniones intercelulares y otras macromoléculas necesarias para la evolución normal de la etapa de blastocisto.

El conglomerado celular producto de la serie de divisiones mitóticas se conoce como **mórula** [*lat. morum,* mora] y las células individuales son los **blastómeros**. Unos tres días después de la fecundación la mórula, que ha alcanzado la etapa de 12 a 16 células y todavía está rodeada por la membrana pelúcida, se introduce en la cavidad uterina. La mórula permanece libre en el útero alrededor de 1 día mientras continúan las divisiones celulares y el desarrollo. Al cavitarse la mórula se forma el blastocisto, una esfera celular hueca con un cúmulo de células contra uno de sus polos. Este **macizo celular interno** da origen a los tejidos del embrión propiamente dicho, mientras que la capa de células periféricas (**macizo celular externo**) forma el trofoblasto y luego la placenta (Fig. 23.17).

Durante este proceso entra líquido a través de la membrana pelúcida y se acumula en la cavidad central del blastocisto o **blastocele**. Este fenómeno define el comienzo de la etapa de **blastocisto**. Conforme el blastocisto permanece libre en la luz del útero por 1 o 2 días y sufre divisiones mitóticas adicionales, la membrana pelúcida desaparece. El macizo celular externo ahora se llama **trofoblasto** y el macizo celular interno se denomina **embrioblasto**.

La implantación ocurre durante un período breve conocido como ventana de implantación.

La adherencia del blastocisto al epitelio endometrial ocurre durante la **ventana de implantación**, que es el período durante el cual el útero es receptivo para la implantación del blastocisto. Este período breve es el resultado de una serie de acciones programadas de la progesterona y los estrógenos sobre el endometrio. **Fármacos antiprogesterona, como la mifepristona (RU 486) y sus derivados, compiten por los receptores del epitelio endometrial y así bloquean la unión de las hormonas. La incapacidad de la progesterona de tener acceso a sus receptores impide la implantación y, en consecuencia, cierra efectivamente la ventana.** En los seres humanos la ventana de implantación comienza el día 6 después de la secreción masiva de LH y finaliza el día 10.

Al entrar en contacto con el endometrio, las **células trofoblásticas** del polo embrionario proliferan rápidamente y comienzan la invasión. El **trofoblasto** invasor se diferencia en un citotrofoblasto y un sincitiotrofoblasto.

- El **citotrofoblasto** es una capa celular interna, muy activa desde el punto de vista mitótico, que produce células que se funden con el sincitiotrofoblasto, la capa erosiva externa.
- El **sincitiotrofoblasto** no sufre mitosis y consiste en una masa citoplasmática multinucleada que invade activamente el epitelio y la estroma subyacente del endometrio.

Por la actividad del trofoblasto, el blastocisto queda completamente sumergido en el endometrio hacia el undécimo día del desarrollo (la evolución del sincitiotrofoblasto y del citotrofoblasto se comentan en la sección sobre la placenta).

El sincitiotrofoblasto posee complejos de Golgi bien desarrollados, REL y RER abundantes, muchas mitocondrias y una cantidad relativamente grande de inclusiones lipídicas. Estas características concuerdan con la función secretora de progesterona, estrógenos, hCG y lactógenos que cumple esta capa. Los resultados de estudios recientes indican que el citotrofoblasto también sería una fuente de hormonas esteroides y hCG.

Después de la implantación, el endometrio sufre decidualización.

La parte del **endometrio** que sufre cambios morfológicos durante el embarazo se llama **caduca** o **decidua** (*decidua graviditas*). Como su nombre lo implica, esta capa se desprende con la placenta en el momento del parto. La decidua comprende todo el endometrio salvo por su capa más profunda. Las células de la estroma se diferencian en células deciduales, que son redondeadas y grandes (véase la p. 850). Las glándulas endometriales aumentan de tamaño y se vuelven más tortuosas en la primera parte del embarazo pero luego se adelgazan y se aplanan conforme el feto en desarrollo va ocupando toda la luz uterina.

Según su relación con el sitio de la implantación, **en la decidua se identifican tres regiones diferentes** (Fig. 23.18):

- La **decidua basal** es la parte del endometrio subyacente al sitio de la implantación.
- La **decidua capsular** es una porción delgada del endometrio que está entre el sitio de la implantación y la luz uterina.

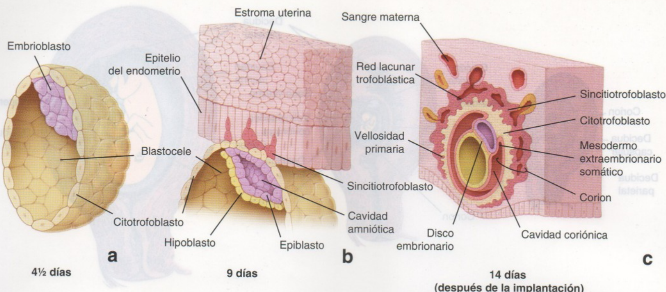


FIGURA 23.17 ● **Diagramas esquemáticos de blastocistos seccionados. a.** Blastocisto humano de unos 4,5 días de desarrollo en el que se ve el macizo celular interno. **b.** Blastocisto de simio de unos 9 días de desarrollo. Las células trofoblásticas del blastocisto de simio han comenzado a invadir el revestimiento epitelial del endometrio. En los seres humanos el blastocisto inicia la invasión endometrial alrededor del quinto o el sexto día del desarrollo. **c.** Blastocisto humano de 14 días de desarrollo. En esta etapa las células trofoblásticas se han diferenciado en un citotrofoblasto y un sincitiotrofoblasto.

- La **decidua parietal** comprende el resto del endometrio que tapiza la superficie interna del útero.

Hacia el final del tercer mes el feto ha crecido hasta el punto en que la decidua capsular suprayacente se fusiona con la decidua parietal de la pared opuesta, de manera que la cavidad uterina se oblitera.

Para el décimo tercer día del desarrollo ya ha aparecido un espacio extraembrionario adicional, la **cavidad coriónica** (véase la Fig. 23.17c). Las capas celulares que forman el límite externo de esta cavidad (o sea, el sincitiotrofoblasto, el citotrofoblasto y el mesodermo extraembrionario somático) reciben la denominación colectiva de **corion**. La membrana más interna que envuelve el embrión se llama **amnios** (véase la Fig. 23.18).

Cuello uterino

La mucosa del cérvix o cuello uterino es diferente de la del resto del útero

La **mucosa cervical** mide unos 2 a 3 mm de espesor y es muy diferente del resto de la mucosa uterina porque contiene glándulas ramificadas grandes y carece de arterias en espiral (Fig. 23.19 y Lámina 98, p. 884). Es poco el cambio de espesor que sufre durante el ciclo menstrual y no se desprende con la menstruación. Sin embargo, durante cada ciclo menstrual las **glándulas cervicales** sufren cambios funcionales importantes que están relacionados con el transporte de los espermatozoides dentro del conducto del cuello del útero. La cantidad y las propiedades del moco secretado por las células glandulares varían en las diferentes fases del ciclo por la acción de las hormonas ováricas. En la mitad del ciclo la cantidad del moco producido aumenta unas 10 veces. Este moco es menos viscoso y parece que provee un medio favorable para la migración de los espermatozoides. En otros momentos del ciclo menstrual el moco cervical restringe la entrada de los espermatozoides en la cavidad uterina. En consecuencia, los mecanismos hormonales aseguran que la ovulación y las modificaciones del moco cervical estén coordinadas, lo cual aumenta las posibilidades de que haya concepción si los espermatozoides recién eyaculados y el óvulo llegan al mismo tiempo al sitio de fecundación en la trompa uterina.

El bloqueo de los orificios de salida de las glándulas mucosas causa la retención de las secreciones y la formación de dilataciones quísticas en la mucosa cervical llamadas quistes de Naboth. Los quites de Naboth aparecen con frecuencia pero sólo son clínicamente importantes si se encuentran en gran cantidad y producen un agrandamiento pronunciado del cuello del útero.

La zona de transformación es el sitio de transición entre el epitelio estratificado plano vaginal y el epitelio simple cilíndrico cervical.

La parte del cuello uterino que se proyecta dentro de la vagina (**porción vaginal**, **hocico de tenca**, **ectocérvix** o **exocérvix**) está tapizada por un epitelio estratificado plano (Fig. 23.20). En la **zona de transformación**, que en las mujeres en edad fértil está situada justo por fuera del **orificio externo**, ocurre una transición brusca entre el epitelio estratificado plano del ectocérvix y el epitelio simple cilíndrico mucosecretante del conducto del cuello de útero (**endocérvix**) (Lámina 98, p. 884). Antes de la pubertad y después de la menopausia la zona de transformación se encuentra dentro del conducto del cuello del útero (Fig. 23.21). **Las alteraciones metaplásicas en esta zona de transformación constituyen las lesiones precancerosas del cuello uterino. La metaplasia (transformación, cambio de forma; del gr., meta, más allá + plassein, moldear, dar forma) constituye una respuesta adaptativa y reversible a la irritación persistente del epitelio causada por la infección o la inflamación crónicas. Se debe a la reprogramación de las células madre epiteliales que comienzan a diferenciarse en un linaje celular nuevo. En el interior del conducto del cuello del útero (endocérvix) se manifiesta como un reemplazo del**

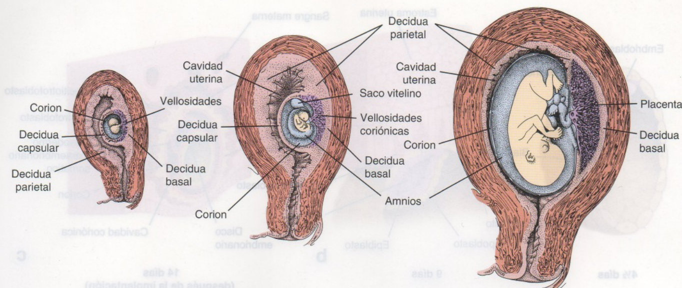


FIGURA 23.18 • **Desarrollo de la placenta.** Estos dibujos esquemáticos ilustran el crecimiento del útero durante la gestación humana y el desarrollo de la placenta y sus membranas. Obsérvese la obliteración gradual de la luz uterina y la desaparición de la decidua capsular al establecerse la placenta definitiva (Williams J. Am J Obstet Gynecol 1927;13:1. Modificado).

epitelio simple cilíndrico por un epitelio estratificado plano maduro por completo (Fig. 23.22). Las células epiteliales del cérvix se exfolian constantemente hacia la vagina. Los extendidos de células cervicales coloreados con la técnica de Papanicolaou (Pap) se utilizan de rutina para la detección y el diagnóstico de las lesiones precancerosas y cancerosas del cuello uterino.

PLACENTA

El feto en desarrollo es mantenido por la placenta, que deriva de tejidos fetales y maternos.

La placenta está compuesta por una porción fetal (formada por el corion) y una porción materna (formada por la decidua basal). Las dos porciones participan en el intercambio fisiológico de sustancias entre las circulaciones materna y fetal.

El **sistema circulatorio uteroplacentario** comienza a desarrollarse alrededor del día 9 con la aparición de espacios vasculares llamados **lagunas trofoblásticas** dentro del sincitiotrofoblasto. Los sinusoides maternos, que derivan de los capilares que hay en la porción materna de la placenta, desembocan en las lagunas trofoblásticas (Fig. 23.23). La presión diferencial entre los vasos arteriales y venosos que están comunicados con las lagunas establece un flujo direccional desde las arterias hacia las venas para formar la circulación uteroplacentaria primitiva. Las vesículas pinocíticas abundantes en el sincitiotrofoblasto indican que hay una transferencia de sustancias nutritivas desde los vasos maternos hacia el embrión.

La proliferación del **citotrofoblasto**, el crecimiento del **mesodermo coriónico** y el desarrollo de los vasos sanguíneos dan origen sucesivamente a las estructuras siguientes:

- **Vellosidades coriónicas primarias**, las cuales son formadas por el citotrofoblasto que prolifera con rapidez. Éste envía cordones o aglomeraciones celulares hacia el interior de las lagunas trofoblásticas llenas de sangre que hay en el sincitiotrofoblasto (véase la Fig. 23.17b). Las vellosidades primarias aparecen entre los días 11 y 13 del desarrollo embrionario.
- **Vellosidades coriónicas secundarias**, las cuales están compuestas por un centro de mesénquima que está rodeado por una capa interna de citotrofoblasto y una capa externa de sincitiotrofoblasto. Aparecen más o menos en el día 16 cuando las vellosidades primarias son invadidas por mesénquima extraembrionario del corion. Las vellosidades secundarias cubren toda la superficie del saco coriónico (Fig. 23.23a).
- **Vellosidades coriónicas terciarias**, que se forman hacia el final de la tercera semana cuando en el centro de mesénquima de las vellosidades secundarias aparecen vasos sanguíneos (Fig. 23.23b y Lámina 100, p. 888).

A medida que se forman las vellosidades terciarias, las células citotrofoblásticas siguen proliferando hacia afuera a través del sincitiotrofoblasto. Cuando se encuentran con el endometrio materno, continúan la proliferación hacia los lados para entrar en contacto con cordones similares provenientes de vellosidades vecinas. De esta manera, alrededor del sincitiotrofoblasto se forma una capa delgada de células citotrofoblásticas llamada **cubierta** o **coraza citotrofoblástica**. La coraza citotrofoblástica sólo está interrumpida en los sitios en los que los vasos maternos se comunican con los espacios intervellosos. El crecimiento futuro de la placenta se realiza por crecimiento intersticial de la coraza citotrofoblástica.

En la estroma conjuntiva de las vellosidades se reconocen varios tipos celulares: células mesenquimáticas, células reticulares, fibroblastos, miofibroblastos, células musculares lisas, macrófagos y **células presentadoras de antígenos placentarias fetales** que históricamente se conocen como **células de Hofbauer** (Fig. 23.24 y Lámina 100, p. 888). Las células presentadoras de antígenos placentarias fetales son los macrófagos específicos de las vellosidades, es decir de origen fetal, que participan en las reacciones inmunitarias innatas de la placenta. En respuesta a los antígenos estas células proliferan y expresan una cantidad mayor de receptores superficiales específicos que reconocen diversos agentes patógenos y se unen a ellos. Al igual que otras células presentadoras de antígenos, si se estimulan aumentan la cantidad de moléculas MHCII (del complejo principal de histocompatibilidad) en su superficie. Son más fre-

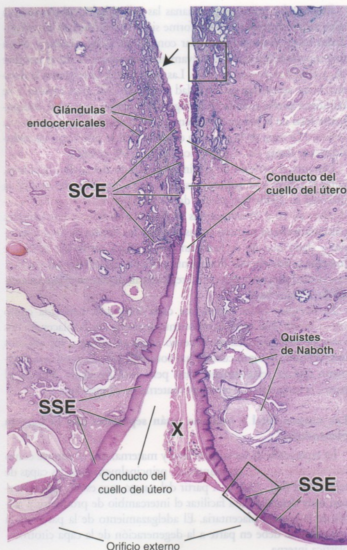


FIGURA 23.19 • Microfotografía de un cuello uterino humano. Esta muestra teñida con H-E proviene de una mujer posmenopáusica. Su parte inferior se proyecta dentro del tercio superior de la vagina y tiene un orificio, el orificio externo, que permite la comunicación con la cavidad uterina a través del conducto del cuello del útero. La superficie del cuello está tapizada por un epitelio estratificado plano (*SSE*) que se continúa con el revestimiento epitelial de la vagina. A la altura de la entrada en el conducto del cuello del útero se produce una transición brusca entre el epitelio estratificado plano del ectocérvix y el epitelio simple cilíndrico (*SCE*) del endocérvix. En esta muestra el epitelio estratificado se ha extendido dentro del conducto, un fenómeno que ocurre con el envejecimiento. A lo largo del conducto del cuello del útero están las glándulas cervicales secretoras de moco, las cuales son glándulas tubulares simples ramificadas que se originan como invaginaciones del revestimiento epitelial del conducto. Con frecuencia las glándulas se convierten en quistes de Naboth a causa de la retención de la secreción mucosa por el bloqueo de su orificio de salida. El material señalado con la *X* corresponde a moco secretado por las glándulas cervicales. 10 ×.

cuentes en la placenta joven. Las vacuolas de estas células contienen lípidos, glucosaminoglucanos y glucoproteínas. **Estudios recientes de placentas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) indican que el virus se encuentra principalmen-**

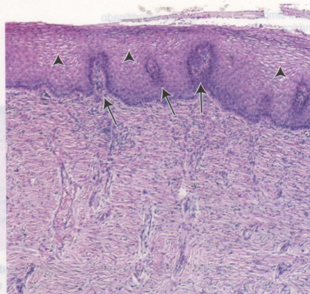


FIGURA 23.20 • Epitelio estratificado plano del ectocérvix. Aquí se muestra con más aumento el epitelio estratificado plano y el tejido conjuntivo fibroso subyacente que aparecen dentro del *rectángulo inferior* en la Figura 23.22. Las células epiteliales más maduras poseen un citoplasma claro (*puntas de flecha*), lo cual es un reflejo de su contenido abundante de glucógeno. Obsérvense también las papilas de tejido conjuntivo que empujan el epitelio (*flechas*). La mayor parte del cuello uterino consiste en tejido conjuntivo denso con relativamente poca cantidad de músculo liso. 120 ×.

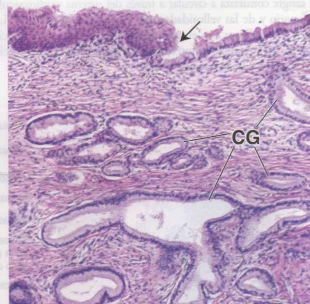


FIGURA 23.21 • Zona de transformación del cuello del útero. Aquí se muestra con más aumento la transición planocilíndrica (o escamocolumnar) que aparece dentro del *rectángulo superior* en la Figura 23.19. Obsérvese el cambio brusco desde un epitelio estratificado plano hasta uno simple cilíndrico (*flecha*). Las alteraciones neoplásicas que conducen al desarrollo del cáncer de cuello uterino con mucha frecuencia empiezan en esta zona de transformación. En el tejido conjuntivo están las glándulas cervicales mucosecretoras (*CG*) ramificadas, cuyo epitelio simple cilíndrico es continuo con el revestimiento epitelial del conducto del cuello del útero. 120 ×.

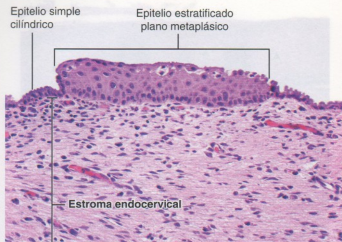


FIGURA 23.22 • Epitelio estratificado plano metaplásico del conducto del cuello del útero. Esta microfotografía muestra un islote de epitelio estratificado plano maduro por completo junto al epitelio simple cilíndrico que normalmente se encuentra en el conducto del cuello del útero (gentileza de la Dra. Fabiola Medeiros, Mayo Clinic).

te dentro de las células presentadoras de antígenos placentarias fetales, así como también dentro del sincitiotrofoblasto.

En los comienzos del desarrollo los vasos sanguíneos de las vellosidades establecen comunicación con los vasos del embrión.

La sangre comienza a circular a través del sistema cardiovascular embrionario y de las vellosidades más o menos a los 21 días. Los espacios intervellosos son el sitio de intercambio de las sustancias nutritivas, los metabolitos intermedios y los productos de desecho entre las circulaciones materna y fetal.

Durante las primeras 8 semanas las vellosidades cubren toda la superficie coriónica, pero conforme sigue el crecimiento las vellosidades sobre la decidua capsular comienzan a degenerarse y dejan una superficie lisa que es relativamente avascular y recibe el nombre de **corion leve** o **corion calvo**. Las vellosidades contiguas a la decidua basal aumentan en cantidad y tamaño con gran rapidez y se ramifican profusamente. Esta región del corion, que es el componente fetal de la placenta, se denomina **corion frondoso** o **corion velloso**. La capa de la placenta desde la cual se proyectan las vellosidades se llama **placa coriónica** (Lámina 99, p. 886).

Durante el período de crecimiento rápido del corion frondoso, entre el cuarto y el quinto mes de la gestación, la parte fetal de la placenta se divide por acción de los **tabiques placentarios (deciduales)** en 10 a 25 estructuras llamadas **cotiledones**. Los tabiques placentarios, que parecen cuñas, forman los límites de los cotiledones y dado que no se fusionan con la placa coriónica, la sangre materna puede circular libremente entre un cotiledón y sus vecinos. Los cotiledones aparecen como regiones abultadas en el lado materno de la placa basal.

La **decidua basal** forma una capa compacta, conocida como **placa basal**, que es el componente materno de la placenta. Los vasos de esta parte del endometrio entregan sangre a los espacios intervellosos. Excepto cuando hay rotura de paredes capilares, fenómeno que es relativamente raro pero más frecuente durante el parto, la sangre fetal y la sangre materna no se mezclan.

Las sangres fetal y materna están separadas por la barrera placentaria.

La separación de las sangres fetal y materna, que se conoce como **barrera placentaria**, es mantenida principalmente por las capas de tejido fetal (Fig. 23.25). A partir del cuarto mes estas capas se tornan muy delgadas para facilitar el intercambio de productos a través de la barrera placentaria. El adelgazamiento de la pared de la vellosidad se debe en parte a la degeneración de la capa citotrofoblástica interna.

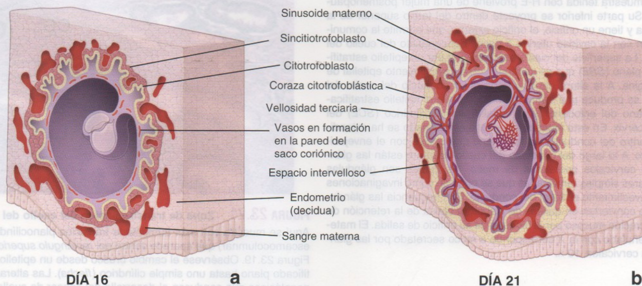


FIGURA 23.23 • Diagramas esquemáticos de cortes a través de un embrión humano en desarrollo. a. Este dibujo muestra el saco coriónico y la placenta en el día 16 del desarrollo. **b.** El mismo producto de la concepción en el día 21 del desarrollo. Los diagramas ilustran la separación entre los vasos sanguíneos fetales y maternos por la membrana placentaria formada por el endotelio de los capilares, el mesénquima, el citotrofoblasto y el sincitiotrofoblasto.

En su estado más delgado la barrera placentaria consiste en:

- Sincitiotrofoblasto
- Capa citotrofoblástica interna discontinua
- Lámina basal del trofoblasto
- Tejido conjuntivo (mesenquimático) de la vellosidad
- Lámina basal del endotelio
- Endotelio de los capilares placentarios fetales en la vellosidad terciaria

Esta barrera es muy parecida a la barrera hematogaseosa pulmonar, con la cual tiene una analogía funcional importante, como es el intercambio de oxígeno y dióxido de carbono, en este caso entre la sangre materna y la sangre fetal. También se parece a la barrera hematogaseosa porque en su tejido conjuntivo tiene un tipo particular de macrófago, que es la célula presentadora de antígenos placentaria fetal (célula de Hofbauer).

La placenta es el sitio de intercambio de gases y metabolitos entre las circulaciones materna y fetal.

La sangre fetal llega a la placenta a través de un par de **arterias umbilicales** (Fig. 23.26). Al entrar en la placenta estas arterias se ramifican en varios vasos de disposición radial que a su vez emiten muchas ramas en la placa coriónica. Las ramas de estos vasos se introducen en las vellosidades y forman redes capilares extensas en asociación estrecha con los espacios intervellosos. El intercambio de gases y productos metabólicos ocurre a través de las capas fetales delgadas que separan los dos torrentes sanguíneos en este nivel. Los anticuerpos también pueden cruzar esta barrera y entrar en la circulación fetal para proveer inmunidad pasiva contra una gran variedad de agentes infecciosos como, por ejemplo, los de la difteria, la viruela y el sarampión. La sangre fetal retorna por un sistema de venas que son paralelas a las arterias y que convergen en una sola **vena umbilical**.

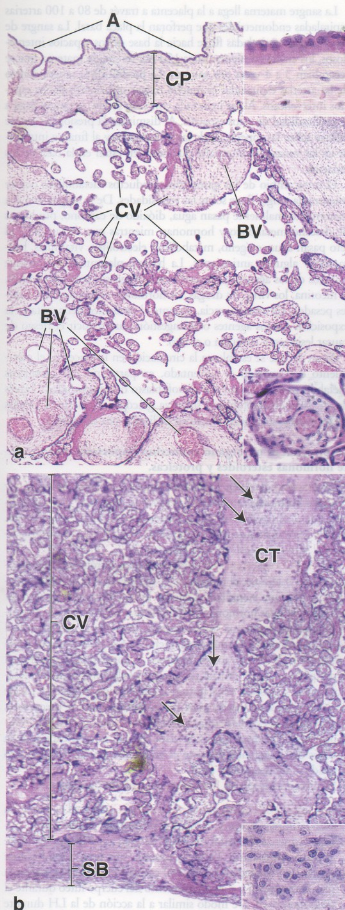


FIGURA **23.24** • **Microfotografías de una placenta humana. a.** En este corte teñido con H-E aparecen la superficie amniótica (*A*), la placa coriónica (*CP*) y, por debajo, las siluetas de tamaños diversos de las vellosidades coriónicas (*CV*). Estas vellosidades surgen de la placa coriónica en la forma de troncos vellosos grandes que se ramifican en vellosidades cada vez menores. En las vellosidades más grandes son visibles sus vasos sanguíneos (*BV*). Las vellosidades más pequeñas de todas contienen capilares en los que ocurre el intercambio de sustancias. 60 ×. **Detalle superior**. Esta imagen muestra con más aumento el epitelio simple cúbico del amnios y el tejido conjuntivo subyacente. 200 ×. **Detalle inferior**. Aquí se ve con más aumento un corte transversal de una vellosidad que tiene varios vasos sanguíneos grandes y una capa delgada de sincitiotrofoblasto superficial. 200 ×. **b.** En este corte teñido con H-E se muestra el lado materno de la placenta. La capa basal (*SB*), la parte del endometrio a la cual están fijadas o "ancladas" algunas de las vellosidades coriónicas (*CV*), aparece en la *parte inferior* de la microfotografía. También se ve el componente de estroma de tejido conjuntivo (*CT*), parte de la capa basal, al cual además se unen muchas de las vellosidades coriónicas. En la capa basal y la estroma de tejido conjuntivo hay cúmulos celulares, las células deciduales (*flechas*), que derivan de células conjuntivas. 60 ×. **Detalle**. Células deciduales vistas con más aumento. 200 ×.

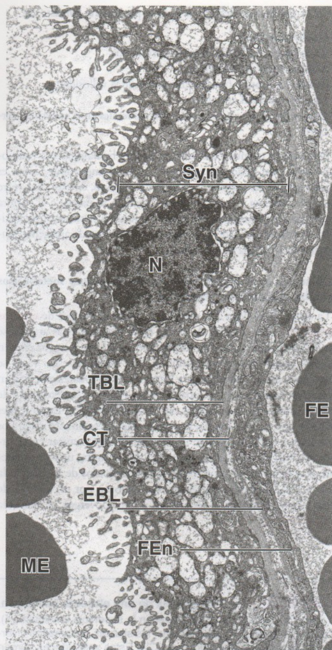


FIGURA 23.25 • **Barrera placentaria humana en el tercer trimestre del embarazo.** En esta microfotografía electrónica se ve con gran aumento la región más delgada de una barrera placentaria desarrollada por completo (el corte no muestra las células citotrofoblásticas que forman una capa discontinua en la placenta humana). El espacio intervelloso que contiene eritrocitos maternos (*ME*) (*a la izquierda*) se halla separado de la luz capilar fetal que contiene eritrocitos fetales (*FE*) (*a la derecha*). La superficie del espacio intervelloso está tapizada por el sincitiotrofoblasto multinucleado (*Syn*). Su superficie posee microvellosidades que se proyectan dentro del espacio intervelloso lleno de sangre materna. En el citoplasma del sincitiotrofoblasto hay núcleos (*N*) múltiples y una abundancia de vesículas de transporte, RER, REL, mitocondrias y algunas inclusiones lipídicas. El sincitiotrofoblasto está apoyado sobre una lámina basal (*TBL*) que se encuentra separada de la lámina basal (*EBL*) de las células endoteliales fetales (*FEn*) por una delgada capa de tejido conjuntivo (*CT*). 11.000 × (gentileza del Dr. Holger Jastrow).

La sangre materna llega a la placenta a través de 80 a 100 arterias espiraladas endometriales que perforan la placa basal. La sangre de estas arterias espiraladas fluye hacia la base de los espacios intervellosos, los cuales contienen unos 150 mL de sangre materna que se recambian 3 a 4 veces por minuto. La presión de la sangre dentro de las arterias espiraladas es mucho mayor que dentro de los espacios intervellosos. Al ser inyectada con cada latido, la sangre llega a la profundidad de estos espacios. Al disminuir la presión, la sangre refluye sobre las superficies de las vellosidades y al final se introduce en las venas endometriales que también están en la base de los espacios.

El intercambio de los gases y los productos metabólicos ocurre mientras la sangre fluye sobre las vellosidades. De la sangre fetal a la materna normalmente pasan agua, dióxido de carbono, productos de desecho metabólico y hormonas, mientras que de la madre al feto pasan agua, oxígeno, metabolitos, electrolitos, vitaminas, hormonas y algunos anticuerpos. La barrera placentaria no excluye muchos de los agentes potencialmente peligrosos como el alcohol, la nicotina, los virus, las drogas, las hormonas exógenas y los metales pesados. En consecuencia, durante el embarazo debe evitarse la exposición a estos agentes o su ingestión para reducir el riesgo de causar lesiones al embrión o al feto.

Antes de que se establezca la circulación en la placenta, el crecimiento del embrión es sustentado, en parte, por los productos metabólicos sintetizados por el trofoblasto o transportados a través de él. El sincitiotrofoblasto sintetiza glucógeno, colesterol, ácidos grasos y otras sustancias nutritivas utilizadas por el embrión.

La placenta es un órgano endocrino importante que produce hormonas esteroides y proteicas.

La **placenta** también funciona como un **órgano endocrino** y produce hormonas esteroides y peptídicas, así como prostaglandinas, que desempeñan un papel importante en el inicio del parto. Los estudios inmunocitoquímicos indican que el sincitiotrofoblasto es el sitio de síntesis de estas hormonas.

Las **hormonas esteroides** (progesterona y estrógenos) son esenciales para mantener el embarazo. A medida que la gestación progresa, la placenta reemplaza el cuerpo lúteo en su papel de secretor principal de estas hormonas. A fines de la octava semana la placenta produce progesterona suficiente para mantener el embarazo si el cuerpo lúteo se extirpa quirúrgicamente o deja de funcionar. En la producción de estrógenos placentarios la corteza suprarrenal fetal desempeña un papel crucial porque provee los precursores necesarios para la síntesis de estas hormonas. Dado que la placenta carece de las enzimas necesarias para la producción de los precursores estrogénicos, se establece una **unidad fetoplacentaria (endocrina)** cooperativa. **Desde el punto de vista clínico, la verificación de la síntesis de estrógenos durante el embarazo puede usarse como un índice del desarrollo fetal.**

La placenta secreta las **hormonas peptídicas** siguientes:

- **Gonadotrofina coriónica humana (hCG)**, la cual es necesaria para la implantación y el mantenimiento del embarazo. Su síntesis comienza alrededor del día 6, incluso antes de que se forme el sincitiotrofoblasto. La hCG muestra una gran homología de secuencia (de alrededor del 85%) con la LH, la cual es necesaria para la ovulación y el mantenimiento del cuerpo lúteo durante el ciclo menstrual. De modo similar a la acción de la LH durante el ciclo menstrual, la hCG mantiene el cuerpo lúteo durante las etapas iniciales del embarazo. **La hCG también tiene una homología notable con la hormona hipofisaria estimulante**

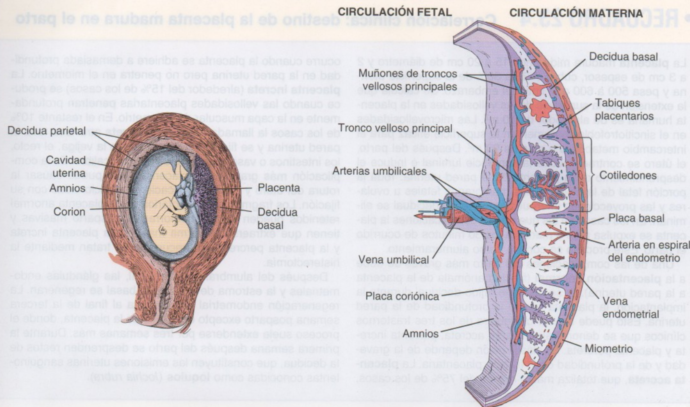


FIGURA 23.26 • **Diagrama esquemático de la placenta humana madura.** El corte sagital del útero con el embrión en desarrollo (*a la izquierda*) muestra la ubicación más frecuente de la placenta. La placenta madura (*a la derecha*) se encuentra dividida en cotiledones por los tabiques placentarios que están formados por evaginaciones de la decidua basal. La sangre materna entra en la placenta a través de muchas arterias en espiral del endometrio que perforan la placa basal. Al entrar en el cotiledón, la sangre pasa a la profundidad del espacio intervelloso (*flechas rojas*). Luego fluye por la superficie de las vellosidades, donde ocurre el intercambio de gases y productos metabólicos. Por último, la sangre materna abandona los espacios intervellosos (*flechas negras*) al introducirse en las venas endometriales. La sangre fetal llega a la placenta a través de las arterias umbilicales que se dividen en una serie de arterias de disposición radial dentro de la placa coriónica. Ramas de estos vasos se introducen en los troncos vellosos principales y allí forman redes capilares extensas. Las venas de las vellosidades, que siguen paralelas a las arterias, transportan la sangre de retorno al sistema venoso fetal.

de la tiroides (TSH), lo que puede ser causa de hipertiroidismo gestacional por la estimulación de la glándula tiroides materna para que aumente la secreción de tetrayodotironina (T4). La cuantificación de la hCG se utiliza para detectar el embarazo en forma precoz y para determinar la viabilidad de la gestación. Dos trastornos clínicos que aumentan la concentración de la hCG en la sangre son las enfermedades trofoblásticas y los embarazos ectópicos.

- **Somatomamotrofina coriónica humana (hCS)**, también conocida como **lactógeno placentario humano (hPL)** y muy relacionada con la hormona de crecimiento humana. Se sintetiza en el sinciotiotrofoblasto y promueve el crecimiento general, regula el metabolismo de la glucosa y estimula la proliferación de los conductos mamarios en la mama materna. Los efectos de la hCS sobre el metabolismo materno son significativos, pero la función de esta hormona en el desarrollo fetal sigue sin conocerse.
- **Factores símil insulina I y II (IGF-I e IGF-II)**, que son producidos por el citotrofoblasto y estimulan su proliferación y su diferenciación.
- **Factor de crecimiento epitelial (EGF)**, que en la placenta inicial tiene una acción doble dependiente de la edad. En la placenta de 4 a 5 semanas el EGF es sintetizado por el citotrofoblasto y estimula la proliferación del trofoblasto. En la placenta de 6 a 12 semanas la síntesis del EGF se traslada al sincitiotrofoblasto; ahora estimula y mantiene la función del trofoblasto diferenciado.
- **Relaxina**, que es sintetizada por las células deciduales y participa en el "ablandamiento" del cuello uterino y de los ligamentos pélvicos en preparación para el parto.
- **Leptina**, que es sintetizada por el sincitiotrofoblasto, en particular durante el último mes de la gestación. Parece que la leptina regula el almacenamiento materno de las sustancias nutritivas de acuerdo a las necesidades fetales de alimento. También interviene en el transporte de las sustancias nutritivas a través de la barrera placentaria de la madre al feto.
- **Otros factores de crecimiento**, que estimulan la proliferación citotrofoblástica (p. ej., factor de crecimiento fibroblástico, factor estimulante de colonias [CSF-1], factor de crecimiento derivado de plaquetas e interleucinas [IL-1 e IL-3]) o inhiben el crecimiento y la proliferación del trofoblasto (p. ej., factor de necrosis tumoral).

• RECUADRO 23.4 Correlación clínica: destino de la placenta madura en el parto

La **placenta** madura mide unos 15 a 20 cm de diámetro y 2 a 3 cm de espesor, cubre el 25 a 30% de la superficie uterina y pesa 500 a 600 g al final del embarazo. Se calcula que la extensión de la superficie de las vellosidades en la placenta humana es de alrededor de 10 m^2. Las microvellosidades en el sincitiotrofoblasto aumentan la superficie eficaz para el intercambio metabólico a más de 90 m^2. Después del parto, el útero se contrae, reduce la superficie luminal e induce el desprendimiento de la placenta de la pared uterina. Toda la porción fetal de la placenta, las membranas fetales u ovulares y las proyecciones interpuestas de tejido decidual se eliminan. En los casos en los que no hay complicaciones la placenta se expulsa más o menos a los 30 minutos de ocurrido el parto. Este proceso se conoce como alumbramiento.

Una de las complicaciones del parto más graves de debe a la **placentación anormal** (fijación anómala de la placenta a la pared uterina). Si se destruye tejido decidual durante la implantación, la placenta invade la profundidad de la pared uterina. Esto puede causar cualquiera de los tres trastornos clínicos que se denominan placenta accreta, placenta increta y placenta percreta. La clasificación depende de la gravedad y de la profundidad de la fijación placentaria. La **placenta accreta**, que totaliza más o menos del 75% de los casos, ocurre cuando la placenta se adhiere a demasiada profundidad en la pared uterina pero no penetra en el miometrio. La **placenta increta** (alrededor del 15% de los casos) se produce cuando las vellosidades placentarias penetran profundamente en la capa muscular del miometrio. En el restante 10% de los casos la llamada **placenta percreta** atraviesa toda la pared uterina y se fija a otro órgano como la vejiga, el recto, los intestinos o vasos sanguíneos de gran calibre. Es la complicación más grave de la placentación y puede causar la rotura del útero y otras complicaciones relacionadas con su fijación. Los fragmentos placentarios o una placenta anormal retenidos pueden causar hemorragias posparto masivas y tienen que extraerse en forma manual. La placenta increta y la placenta percreta con frecuencia se tratan mediante la histerectomía.

Después del alumbramiento normal, las glándulas endometriales y la estroma de la decidua basal se regeneran. La regeneración endometrial se completa al final de la tercera semana posparto excepto en el sitio de la placenta, donde el proceso suele extenderse por tres semanas más. Durante la primera semana después del parto se desprenden restos de la decidua, que constituyen las emisiones uterinas sanguinolentas conocidas como **loquios** (*lochia rubra*).

■ VAGINA

La vagina es un tubo fibromuscular que comunica los órganos genitales internos con el medio externo.

La **vagina** es una vaina fibromuscular que se extiende desde el cuello del útero hasta el vestíbulo vaginal, el cual corresponde a la región situada entre los labios menores. En las vírgenes, el orificio de entrada a la vagina puede estar ocluido por el **himen**, que es un repliegue de la mucosa que se proyecta dentro de la luz vaginal. El himen o sus restos derivan de la membrana endodérmica que separaba la vagina en desarrollo de la cavidad del seno urogenital definitivo del embrión.

La **pared vaginal** (Fig. 23.27) se compone de los estratos siguientes:

- Una **capa mucosa** interna, que tiene pliegues transversales abundantes (véase la Fig. 23.1) y está revestida por un epitelio estratificado plano (Fig. 23.28). Papilas de tejido conjuntivo de la lámina propia subyacente empujan el revestimiento epitelial. En los seres humanos y en otros primates, las células epiteliales pueden contener gránulos de queratohialina, pero en condiciones normales no ocurre queratinización. Por consiguiente, en todo el espesor del epitelio es posible ver núcleos dentro de las células.
- Una **capa muscular** intermedia, que está organizada en dos estratos de músculo liso entremezclados (uno circular interno y otro longitudinal externo) que a veces no son fáciles de discernir. El estrato externo se continúa con la capa correspondiente del útero y es mucho más grueso que el estrato interno. A la altura del introito vaginal hay fibras musculares estriadas que pertenecen al músculo bulbocavernoso o bulboesponjoso (Lámina 101, p. 890).
- Una **capa adventicia** externa, que está organizada en un estrato interno de tejido conjuntivo denso contiguo a la capa muscular y un estrato externo de tejido conjuntivo laxo que se confunde con la adventicia de las estructuras vecinas. El estrato interno contiene fibras elásticas en abundancia que contribuyen a la elasticidad y a la resistencia de la pared vaginal. El estrato externo posee una gran cantidad de vasos sanguíneos y linfáticos, así como nervios.

La vagina posee un epitelio estratificado plano no queratinizado y carece de glándulas.

La superficie luminal de la vagina está tapizada por un **epitelio estratificado plano no queratinizado** cuya lubricación depende del moco producido por las glándulas cervicales. Las glándulas vestibulares mayores y menores ubicadas en la pared del vestíbulo vaginal producen más moco para lubricar este órgano. En la pared de la vagina misma no hay glándulas. El epitelio de la mucosa sufre **cambios cíclicos** durante el ciclo menstrual. Bajo la influencia de los estrógenos, durante la fase folicular, las células epiteliales sintetizan y acumulan glucógeno conforme migran hacia la superficie. Todo el tiempo hay exfoliación celular, pero en la fase menstrual o cerca de ella la capa superficial del epitelio vaginal puede desprenderse entera.

La **lámina propia** posee dos regiones bien definidas. La región más cercana a la luz del órgano está compuesta por un tejido conjuntivo laxo muy celular. La otra región, contigua a la capa muscular, es más densa y puede considerarse una submucosa. Esta región contiene muchas venas de paredes delgadas que simulan tejido eréctil durante la excitación sexual. Justo debajo del epitelio hay una gran cantidad de fibras elásticas, algunas de las cuales se extienden dentro de la capa muscular. La lámina propia contiene muchos linfocitos y leucocitos (en particular neutrófilos) que migran al interior del epitelio. También puede haber nódulos linfáticos solitarios. La cantidad de linfocitos y leucocitos en la mucosa y en la luz vagi-

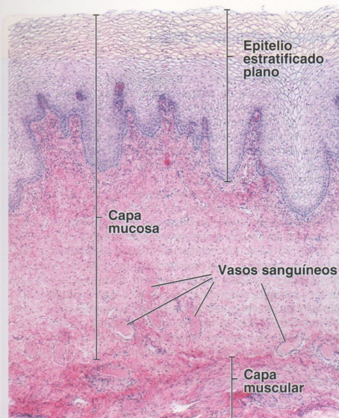


FIGURA 23.27 • **Microfotografía de la vagina humana.** Esta imagen de un corte teñido con H-E de la pared vaginal muestra con poco aumento dos de las tres capas de la vagina: la capa mucosa y la capa muscular (la capa más externa de todas, la adventicia, no aparece). La mucosa consiste en un epitelio estratificado plano y el tejido conjuntivo subyacente. Es característico que el límite conjuntivoepitelial sea muy irregular, con papilas prominentes que empujan la superficie profunda del epitelio. La capa muscular, que se ve sólo en parte, consiste en haces de células musculares lisas de disposición irregular. Además, la región profunda del tejido conjuntivo contiene vasos sanguíneos abundantes que irrigan las diversas capas de la pared vaginal. 40 ×.



FIGURA 23.28 • **Microfotografía de la mucosa vaginal.** En esta microfotografía, que corresponde a un aumento mayor de la de la Figura 23.27, se ve el epitelio estratificado plano y las células maduras con un núcleo pequeño picnótico. Obsérvese que hay una sola capa de células basales y dos o tres capas de células en proceso de diferenciación (con citoplasma eosinófilo). Las proyecciones papilares del tejido conjuntivo empujan el epitelio y le imparten al límite conjuntivoepitelial un aspecto irregular. Los extremos de estas papilas con frecuencia aparecen en los cortes como estructuras aisladas que están rodeadas por epitelio (*flechas*). 180 ×.

nal aumenta de manera notable cuando ocurre el flujo menstrual. La vagina tiene pocas terminaciones nerviosas de la sensibilidad general. Es probable que las terminaciones sensitivas que son más abundantes en el tercio inferior de la vagina estén asociadas principalmente con el dolor y la distensión.

GENITALES EXTERNOS

Los **genitales externos femeninos** consisten en las partes siguientes, que en conjunto reciben el nombre de **vulva** y tienen un revestimiento de epitelio estratificado plano:

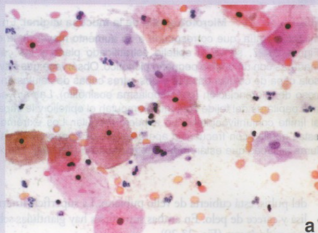
- **Monte del pubis.** El monte del pubis es una prominencia redondeada sobre la sínfisis del pubis que está formada por tejido adiposo subcutáneo.
- **Labios mayores.** Los labios mayores son dos pliegues cutáneos longitudinales grandes, homólogos del escroto, que se extienden desde el monte del pubis y forman los límites laterales de la hendidura urogenital. Contienen una capa delgada de músculo liso que se parece al dartos escrotal y una gran cantidad de tejido adiposo subcutáneo. La superficie externa, así como la del monte del pubis, está cubierta de vello pubiano. La superficie interna es lisa y carece de pelo. En ambas superficies hay glándulas sebáceas y sudoríparas (Fig. 23.29).
- **Labios menores.** Los labios menores son pliegues cutáneos pares, carentes de vello, que limitan el vestíbulo vaginal y son homólogos de la piel del pene. En las células profundas del epitelio hay una gran cantidad del pigmento melanina. El centro conjuntivo de cada uno de estos pliegues carece de tejido adiposo pero tiene muchos vasos sanguíneos y fibras elásticas finas. En la estroma hay glándulas sebáceas grandes.
- **Clítoris.** El clítoris es una estructura eréctil homóloga del pene. Su cuerpo está compuesto por dos formaciones eréctiles pequeñas, los **cuerpos cavernosos del clítoris**, que terminan en un diminuto tubérculo redondeado de tejido eréctil llamado glande del clítoris. La piel que cubre el glande es muy fina, forma el prepucio del clítoris y contiene terminaciones nerviosas sensitivas abundantes.
- **Vestíbulo vaginal.** El vestíbulo está revestido por epitelio estratificado plano. Sobre todo en las cercanías del clítoris y alrededor del orificio externo de la uretra hay una gran cantidad de glándulas mucosas pequeñas, llamadas **glándulas vestibulares menores** o **glándulas de Skene**. Las **glándulas vestibulares mayores** o **glándulas de Bartholin** son pares, más grandes y

• RECUADRO 23.5 Correlación clínica: citología exfoliativa (Pap)

Los **extendidos celulares teñidos con la técnica de Papanicolaou** (que con frecuencia se llaman sencillamente **Pap**) son un instrumento diagnóstico valioso para estudiar la mucosa vaginal y cervical (Fig. F23.5.1). Las células epiteliales superficiales se raspan de la mucosa, se extienden sobre un portaobjetos de vidrio, se fijan y luego se colorean con la tinción de Papanicolaou (una combinación de hematoxilina, naranja G y eosina azur). El examen de los Pap provee información diagnóstica de valor acerca del epitelio en lo que se refiere a alteraciones patológicas, respuesta a los cambios hormonales durante el ciclo menstrual y medio ambiente microbiano de la vagina.

La síntesis y la liberación de glucógeno por las células epiteliales del útero y la vagina están directamente relacionadas con los cambios en el pH del líquido vaginal. El pH de este líquido, que normalmente es bajo (~pH 4), se torna más ácido cerca de la mitad del ciclo conforme *Lactobacillus acidophilus*, una bacteria vaginal productora de ácido láctico, metaboliza el glucógeno secretado. Un medio alcalino puede favorecer la proliferación de agentes infecciosos como los estafilococos, *Corynebacterium vaginale*, *Trichomonas vaginalis* y *Candida albicans*, lo cual causa un aumento anormal del transexudado vaginal e inflamación de la mucosa vaginal y la piel vulvar que se conoce como **vulvovaginitis**. Estas patologías se diagnostican fácilmente con los Pap. Para restaurar el pH bajo normal de la vagina y así impedir la proliferación de estos microorganismos infecciosos se utilizan agentes antimicrobianos específicos (antibióticos, sulfonamidas) en conjunto con un tratamiento inespecífico (gel de hexetidina acidificado al 0,1%).

Además, los Pap cervicovaginales se utilizan ampliamente para el diagnóstico temprano del cáncer de cuello uterino y del carcinoma endometrial. Dado que las lesiones cervicales pueden existir en una etapa no invasora durante un período de hasta 20 años, las células anormales desprendidas del epitelio se detectan con facilidad en los Pap. El examen microscópico de estas células permite diferenciarlas de las células normales, determinar su sitio de origen y clasificar las alteraciones celulares relacionadas con la diseminación de la enfermedad. El Pap es un método muy eficaz y económico para detectar las lesiones iniciales del cáncer de cuello uterino. La mayor parte de las anomalías celulares detectadas con el Pap corresponden a etapas precancerosas, lo cual permite al médico instaurar el tratamiento adecuado.



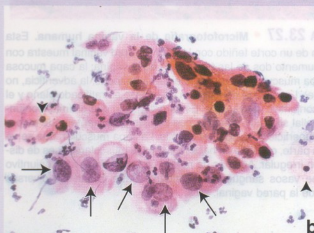


FIGURA F23.5.1 • Microfotografías de extendidos cervicales. a. Extendido cervical negativo. Las células pavimentosas (planas) superficiales tienen un núcleo pequeño picnótico y citoplasma abundante. Otros elementos que aparecen en el extendido son eritrocitos y neutrófilos. 600 ×. **b.** Extendido anormal. Muchas de las células en esta muestra poseen un núcleo grande sin evidencia de picnosis (*flechas*). El citoplasma es relativamente escaso. Otras células tienen un aspecto más normal con núcleos picnóticos y una cantidad mayor de citoplasma a su alrededor (*puntas de flecha*). También hay neutrófilos. 600 ×.

homólogas de las glándulas bulbouretrales masculinas. Estas glándulas tubuloalveolares tienen alrededor de 1 cm de diámetro y están ubicadas en la pared lateral del vestíbulo por detrás del bulbo vestibular. Su producto de secreción es una sustancia mucosa lubricante. Los conductos excretores de estas glándulas desembocan en el vestíbulo cerca del orificio vaginal. **Si se obstruye, el conducto de la glándula de Bartholin suele dilatarse y llenarse con el producto de secreción glandular. Este conducto dilatado, que se conoce como quiste de Bartholin, puede infectarse en unos pocos días y causar dolor intenso, enrojecimiento y tumefacción del labio mayor afectado. El material purulento en el absceso de Bartholin por lo general requiere la incisión quirúrgica y el drenaje o la extirpación completa.**

En los genitales externos hay una gran cantidad de terminaciones nerviosas sensitivas:

- Los **corpúsculos de Meissner** son abundantes en particular en la piel del monte del pubis y de los labios mayores.
- Los **corpúsculos de Pacini** están distribuidos en las capas profundas del tejido conjuntivo y se hallan en los labios mayores y

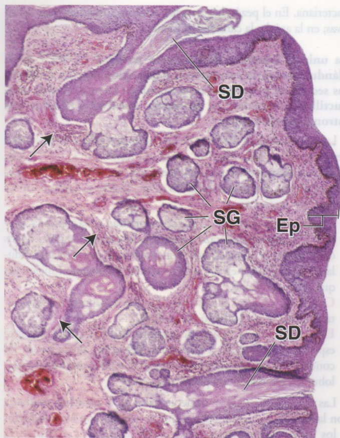


FIGURA 23.29 • **Microfotografía de la superficie interna de un labio mayor.** En este corte teñido con H-E de la superficie interna de un labio mayor visto con poco aumento aparece el epitelio no queratinizado (*Ep*) y una gran cantidad de glándulas sebáceas (*SG*). También pueden verse dos conductos excretores (*SD*) de glándulas sebáceas. Obsérvese la continuidad del epitelio de los conductos con el epitelio de la piel y el epitelio de las glándulas sebáceas. Con este aumento apenas se disciernen varios haces de músculo liso (*flechas*).

en asociación con el tejido eréctil. Los impulsos nerviosos provenientes de estos receptores sensoriales desempeñan un papel importante en la respuesta fisiológica durante la excitación sexual.

- Las **terminaciones nerviosas libres** son muy abundantes y están distribuidas equitativamente por toda la piel de los genitales externos.

■ GLÁNDULAS MAMARIAS

Las **glándulas mamarias** o mamas son una característica distintiva de los mamíferos. Son órganos estructuralmente dinámicos que varían según la edad, el ciclo menstrual y el estado reproductivo de la mujer. Durante la vida intrauterina hay desarrollo y crecimiento de tejido mamario en ambos sexos. Entre la región axilar y la región inguinal aparecen múltiples glándulas a lo largo de engrosamientos epidérmicos bilaterales llamados **crestas** o **líneas mamarias**. En los seres humanos lo normal es que un solo grupo de células prolifere para formar una mama a cada lado de la línea media. **En el 1% de las mujeres puede aparecer como trastorno hereditario una mama adicional (polimastia) o un pezón supernumerario (politelia). Estas alteraciones, que son relativamente infrecuentes, también pueden ocurrir en el varón.**

En las mujeres las glándulas mamarias se desarrollan por la acción de las hormonas sexuales.

Hasta la pubertad las glándulas mamarias tanto femeninas como masculinas se desarrollan de modo similar. Al comenzar la pubertad en los varones la testosterona actúa sobre las células mesenquimáticas para inhibir el crecimiento adicional de las glándulas mamarias. En la misma época en las mujeres, las mamas siguen desarrollándose por la acción hormonal de los estrógenos y la progesterona. Los estrógenos estimulan el desarrollo adicional de las células mesenquimáticas. La glándula mamaria aumenta de tamaño, sobre todo por la proliferación del tejido adiposo interlobulillar. Los conductos se extienden y se ramifican en la estroma de tejido conjuntivo en expansión. La proliferación de las células epiteliales es controlada por interacciones entre el epitelio y el tejido conjuntivo laxo de la estroma especializada intralobulillar, que es sensible a las hormonas. En la adultez ya se ha establecido la arquitectura canalicular total de la glándula.

Las glándulas mamarias permanecen en **estado inactivo** hasta el embarazo, durante el cual adquieren su maduración morfológica y funcional completa. Esto ocurre en respuesta a los estrógenos y la progesterona secretados inicialmente por el cuerpo lúteo y más tarde por la placenta, a la prolactina de la hipófisis y a los gonadocorticoides sintetizados por la corteza suprarrenal. Al final del embarazo en las células epiteliales se encuentran vesículas de secreción pero la producción de leche es inhibida por las concentraciones elevadas de progesterona. El comienzo de la **secreción láctea** ocurre inmediatamente después del parto y es inducido por la **prolactina** (PRL) secretada por la adenohipófisis. La eyección de la leche es estimulada por la **oxitocina** liberada desde la neurohipófisis. Con el cambio en el entorno hormonal que ocurre en la menopausia, el componente glandular de las mamas involuciona y es reemplazado por tejido conjuntivo y adiposo. En los varones cierto desarrollo mamario adicional normalmente ocurre después de la pubertad pero las glándulas permanecen rudimentarias.

La exposición hormonal constante y la predisposición genética son los factores de riesgo principales para el desarrollo de cáncer de mama. En los Estados Unidos es la neoplasia maligna femenina más común. Se calcula que cada año en casi 200.000 mujeres (y también en 1.700 hombres) se realiza el diagnóstico de cáncer de mama. La mayor parte de los cánceres mamarios están vinculados con la exposición hormonal (la cual aumenta con la edad, la menarca temprana, la menopausia tardía y el primer embarazo de término a una edad más avanzada). Alrededor del 5% de todos los cánceres de la mama se atribuyen a la mutación de los genes de cáncer mamario autosómicos dominantes (BRCA1 y BRCA2).

Las glándulas mamarias son glándulas sudoríparas apocrinas modificadas que se desarrollan por la acción de las hormonas sexuales.

Las **glándulas mamarias** tubuloalveolares, que derivan de glándulas sudoríparas modificadas de origen epidérmico, se encuentran en el tejido subcutáneo. La mama adulta inactiva está compuesta por 15 a 20 lóbulos irregulares que se hallan separados por bandas de tejido conjuntivo fibroso, adoptan una disposición radial desde el **pezón (papila mamaria)** y se subdividen en numerosos lobulillos que reciben el nombre de **unidades lobulillares de conducto**

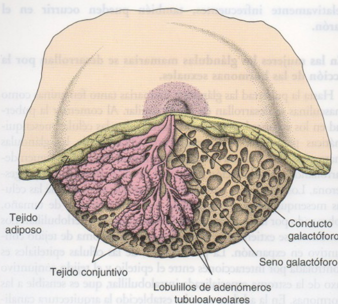


FIGURA 23.30 • Dibujo esquemático de la mama humana durante la lactación. La mama está compuesta sobre todo por unidades lobulillares de conducto terminal (TDLU) con glándulas tubuloalveolares ramificadas. Las TDLU se encuentran dentro de una estroma de tejido conjuntivo abundante y cantidades variables de tejido adiposo (Warwick R, Williams PL. Gray's Anatomy. 35th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1973. Modificado).

terminal (TDLU) (Fig. 23.30). Algunas de las bandas fibrosas, llamadas **ligamentos suspensorios** o **ligamentos de Cooper**, se unen a la dermis. En el tejido conjuntivo denso de los espacios interlobulillares hay abundancia de tejido adiposo.

Cada glándula termina en un **conducto galactóforo** que desemboca en el pezón a través de un orificio estrecho. Bajo la **aréola** (la región pigmentada que rodea el **pezón**), cada conducto tiene una porción dilatada que recibe el nombre de **seno galactóforo**. En sus inicios el sistema de conductos excretores posee un epitelio simple cúbico o simple cilíndrico que luego se modifica gradualmente hasta adquirir dos capas de células cúbicas a la altura de los senos galactóforos. Cerca de su desembocadura, los conductos galactóforos están revestidos por un epitelio estratificado plano.

La epidermis del pezón y de la aréola del adulto está muy pigmentada y un tanto arrugada y su superficie profunda es empujada por papilas dérmicas largas (Fig. 23.31). El epitelio es estratificado plano queratinizado. La pigmentación del pezón aumenta en la pubertad y éste se torna más prominente. Durante el embarazo, la aréola crece y el grado de pigmentación aumenta más. En la profundidad de la aréola y el pezón hay haces de fibras musculares lisas que se disponen en forma radial y circunferencial en el tejido conjuntivo denso subepidérmico y en sentido longitudinal a lo largo de los conductos galactóforos. Estas fibras musculares permiten la erección del pezón en respuesta a estímulos diversos.

La **aréola** contiene glándulas sebáceas, glándulas sudoríparas y glándulas mamarias modificadas (**glándulas de Montgomery**). Estas glándulas, que poseen una estructura intermedia entre las glándulas sudoríparas y las glándulas mamarias verdaderas, producen sobreelevaciones pequeñas en la piel de la aréola. Se cree que las glándulas de Montgomery producen una secreción lubricante y protectora que modifica el pH de la piel y desalienta la proliferación bacteriana. En el pezón hay muchas terminaciones nerviosas sensitivas; en la aréola, la cantidad es menor.

La unidad lobulillar de conducto terminal (TDLU) de la glándula mamaria corresponde a una aglomeración de alvéolos secretores pequeños (en la mama en lactación) o de conductillos terminales (en la mama inactiva) rodeados por estroma intralobulillar.

Las ramificaciones sucesivas de los conductos galactóforos conducen a la **unidad lobulillar de conducto terminal (TDLU)**. Cada TDLU corresponde a una aglomeración en racimo de alvéolos pequeños que forma un lobulillo (Fig. 23.32) y consiste en las estructuras siguientes:

- **Conductillos terminales**, que se encuentran en la glándula inactiva. Durante el embarazo y después del parto el epitelio de los conductillos terminales, que está compuesto por células glandulares, se diferencia en alvéolos secretores totalmente funcionales que producen leche.
- **Conducto colector intralobulillar**, que transporta las secreciones alveolares al conducto galactóforo.
- **Estroma intralobulillar**, que consiste en tejido conjuntivo laxo especializado, sensible a hormonas, dispuesto alrededor de los conductillos terminales y los alvéolos. El tejido conjuntivo intralobulillar contiene muy pocos adipocitos.

Las células epiteliales y mioepiteliales de la glándula mamaria son las células más importantes que se asocian con los conductos y los lobulillos mamarios. Las **células epiteliales glandulares** forman la pared del sistema de conductos, mientras que las **células mioepiteliales** están situadas entre las células epiteliales y la lámina basal. Estas células, cuyas prolongaciones se entrelazan para formar una red con el aspecto de una cesta, se encuentran en las porciones secretoras de la glándula. En los cortes de rutina teñidos con hematoxilina y eosina (H-E) las células mioepiteliales son más obvias en los conductos de calibre mayor. Sin embargo, en los preparados sometidos a técnicas inmunocitoquímicas su distribución discontinua en cesta se ve mejor a la altura de los alvéolos (Fig. 23.33). **La contracción de las células mioepiteliales contribuye a la eyección de la leche durante la lactación. Estudios de inmunofluorescencia recientes han demostrado que las células progenitoras mamarias que se encuentran en el epitelio canalicular dan origen tanto a las células glandulares de los alvéolos como a las células mioepiteliales.**

La morfología de la porción secretora de la glándula mamaria varía con el ciclo menstrual.

En la **glándula inactiva** el componente glandular es escaso y consiste principalmente en conductos (Fig. 23.34 y Lámina 102, p. 892). Durante el ciclo menstrual, la mama inactiva sufre modificaciones cíclicas leves. Al comienzo de la fase folicular la estroma intralobulillar es menos densa y los conductillos terminales parecen cordones formados por células epiteliales cúbicas sin luz o con una luz diminuta. Durante la fase lútea, la altura de las células epiteliales aumenta y en los conductos aparece una luz cada vez mayor conforme se acumulan las secreciones. Además, en el tejido conjuntivo se acumula líquido. A esto le sigue la involución y la apoptosis súbitas durante los últimos días del ciclo menstrual antes del inicio de la menstruación.

Las glándulas mamarias sufren una proliferación y un desarrollo notorios durante el embarazo.

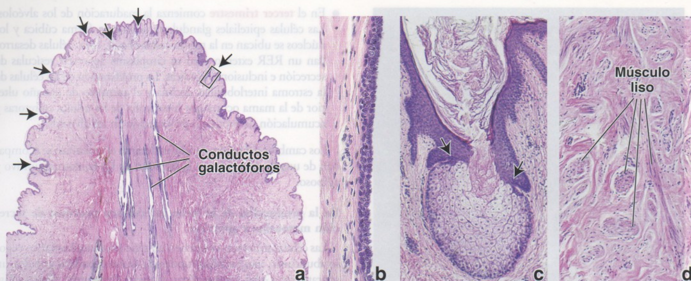


FIGURA 23.31 • **Microfotografías de un corte a través del pezón femenino. a.** Esta microfotografía de un corte sagital del pezón teñido con H-E muestra con poco aumento el contorno irregular de la superficie, el epitelio estratificado plano delgado y las glándulas sebáceas asociadas (*flechas*). El centro del pezón consiste en un tejido conjuntivo denso, haces de fibras musculares lisas y los conductos galactóforos que desembocan en la superficie epitelial. 6 ×. **b.** Aquí se muestra con más aumento la pared de uno de los conductos galactóforos. Su epitelio es estratificado cúbico y está compuesto por dos capas celulares. Conforme se acerca al extremo del pezón cambia a estratificado plano y se continúa con la epidermis. 175 ×. **c.** Imagen con más aumento de la glándula sebácea que aparece en el *rectángulo* de **a**. Obsérvese cómo el epitelio glandular está en continuidad con la epidermis (*flechas*) y cómo el unto sebáceo se secreta hacia la superficie epidérmica. 90 ×. **d.** Imagen con aumento mediano que muestra haces de músculo liso en cortes longitudinal y transversal. 350 ×.

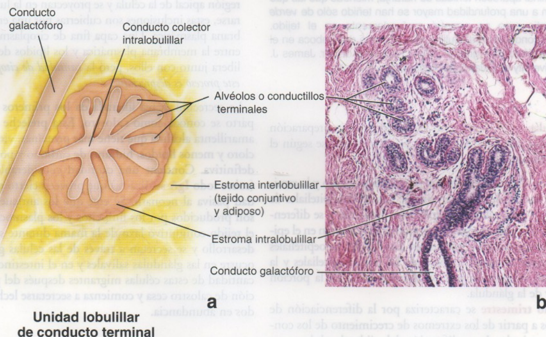


FIGURA 23.32 • **Unidad lobulillar de conducto terminal. a.** Este diagrama esquemático muestra los componentes de una unidad lobulillar de conducto terminal (TDLU). Los conductillos terminales y el conducto colector intralobulillar se hallan rodeados por un tejido conjuntivo laxo especializado sensible a hormonas que recibe el nombre de *estroma intralobulillar*. Las TDLU están separadas unas de otras por una estroma interlobulillar compuesta por cantidades variables de tejido conjuntivo denso no modelado y tejido adiposo. En las glándulas mamarias activas los conductillos terminales se diferencian en alvéolos productores de leche. **b.** Esta microfotografía muestra la TDLU de una glándula mamaria activa. Las regiones no teñidas que aparecen en la *parte superior* de la imagen corresponden a adipocitos. 120 ×.

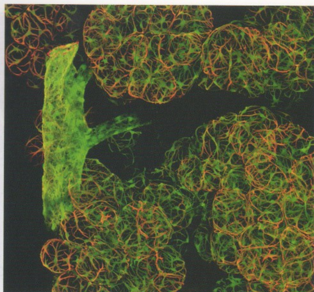


FIGURA 23.33 • **Células mioepiteliales en la glándula mamaria.** Esta imagen de inmunofluorescencia se obtuvo de una muestra de glándula mamaria de ratón en lactación dos días después del parto. El ratón portaba un transgén compuesto por el promotor del gen de actina α de músculo liso conjugado para potenciar la reacción de la proteína fluorescente verde (GFP). La organización tridimensional de las células mioepiteliales se ve de *color verde* debido a la expresión del transgén promotor en estas células. El tejido también se tiñó de *rojo* con anticuerpo contra la actina α de músculo liso conjugado en forma directa con el colorante fluorescente CY3. La tinción de *color naranja* es el resultado de la superposición de las tinciones *verde* y *roja.* Las células ubicadas en la superficie de la unidad lobulillar de conducto terminal aparecen teñidas de *naranja*, mientras que las que se encuentran a una profundidad mayor se han teñido sólo de *verde* porque el anticuerpo no penetró profundamente en el tejido. Obsérvese un conducto intralobulillar pequeño que desemboca en el conducto galactóforo más grande. 600 × (gentileza del Dr. James J. Tomasek, University of Oklahoma Health Science Center).

Las **glándulas mamarias** sufren varios cambios en preparación para la lactación. Estas modificaciones pueden estudiarse según el trimestre del embarazo.

- El **primer trimestre** se caracteriza por el alargamiento y la ramificación de los conductillos terminales. Las células epiteliales de revestimiento y las células mioepiteliales proliferan y se diferencian a partir de células progenitoras mamarias que están en el epitelio de los conductillos terminales. Las células mioepiteliales proliferan entre la superficie basal de las células epiteliales y la lámina basal tanto en la porción alveolar como en la porción canalicular de la glándula.
- El **segundo trimestre** se caracteriza por la diferenciación de los alvéolos a partir de los extremos de crecimiento de los conductillos terminales. La proliferación del tejido glandular no es uniforme y hay variaciones en el grado de desarrollo, incluso dentro de un mismo lobulillo. Las células pueden ser desde aplanadas hasta cilíndricas bajas. A medida que la mama se desarrolla, el tejido conjuntivo de la estroma intralobulillar se va infiltrando con plasmocitos, linfocitos y eosinófilos (Lámina 103, p. 894). En esta etapa la cantidad de tejido glandular y el volumen de la mama aumentan sobre todo debido a la proliferación de los alvéolos (Fig. 23.35).
- En el **tercer trimestre** comienza la maduración de los alvéolos. Las células epiteliales glandulares adquieren forma cúbica y los núcleos se ubican en la región celular basal. Estas células desarrollan un RER extenso y en su citoplasma aparecen vesículas de secreción e inclusiones lipídicas. La proliferación de las células de la estroma interlobulillar declina y el aumento de tamaño ulterior de la mama ocurre por hipertrofia de las células secretoras y acumulación de producto de secreción en los alvéolos.

Los cambios del tejido glandular durante el embarazo se acompañan de una disminución en la cantidad de los tejidos conjuntivo y adiposo.

En la producción de la leche intervienen procesos de secreción merocrina y apocrina.

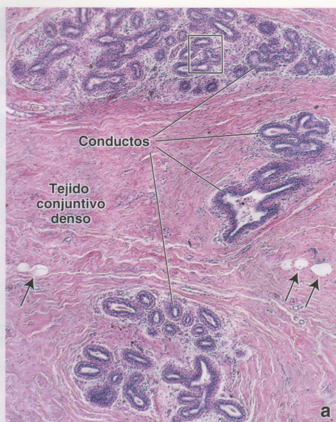
Las células secretoras contienen un retículo endoplasmático rugoso abundante, una cantidad moderada de mitocondrias grandes, un aparato de Golgi supranuclear y varios lisosomas densos (Fig. 23.36). De acuerdo al estado secretor, en el citoplasma apical puede haber inclusiones lipídicas grandes y vesículas de secreción. Las células secretoras sintetizan dos productos distintos que se secretan por mecanismos diferentes:

- **Secreción merocrina.** El componente proteico de la leche se sintetiza en el retículo endoplasmático rugoso (RER), se envasa para su transporte en vesículas de secreción limitadas por membrana en el aparato de Golgi y se libera de la célula por fusión de la membrana vesicular con la membrana plasmática.
- **Secreción apocrina.** El componente graso de la leche se origina como inclusiones lipídicas libres en el citoplasma. Los lípidos confluyen para formar glóbulos grandes que se mueven hacia la región apical de la célula y se proyectan en la luz alveolar. Al liberarse, estas inclusiones son cubiertas por una envoltura de membrana plasmática. Una capa fina de citoplasma queda atrapada entre la membrana plasmática y los lípidos de la inclusión y se libera junto con ellos, pero la *cantidad de citoplasma perdido en este proceso es despreciable.*

La secreción láctea liberada en los primeros días después del parto se conoce como **calostro**. Esta preleche es una secreción amarillenta alcalina que tiene más proteínas, vitamina A, sodio y cloro y menos lípidos, hidratos de carbono y potasio que la leche definitiva. Contiene una cantidad considerable de anticuerpos (sobre todo **IgA secretora**) que proveen cierto grado de inmunidad pasiva al neonato. Se cree que los anticuerpos del calostro son producidos por los linfocitos y los plasmocitos que infiltran el tejido conjuntivo laxo de la mama durante su proliferación y desarrollo y se secretan a través de las células glandulares como ocurre en las glándulas salivales y en el intestino. Al disminuir la cantidad de estas células migrantes después del parto, la producción de calostro cesa y comienza a secretarse leche, que tiene lípidos en abundancia.

Regulación hormonal de la glándula mamaria

El crecimiento y el desarrollo iniciales de la glándula mamaria en la pubertad ocurren bajo la acción de los estrógenos y la progesterona producidos por el ovario en proceso de maduración. Por la acción hormonal, las TDLU se desarrollan y se diferencian en unidades funcionales dinámicas. Después de este desarrollo inicial en cada ciclo ovárico se producen cambios leves en la morfología del



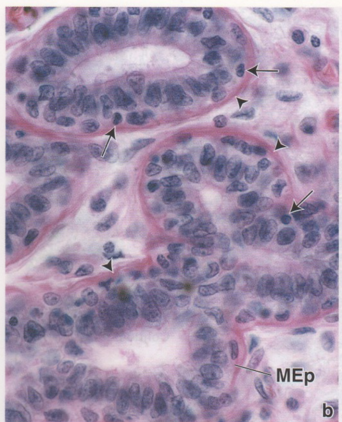


FIGURA 23.34 • Microfotografías de una glándula mamaria inactiva. a. En esta imagen de una muestra teñida con H-E se ven con poco aumento varios lobulillos en el tejido conjuntivo denso de la mama. El componente epitelial consiste en un sistema de conductos ramificados que forman el lobulillo. Las siluetas claras más o menos circulares (*flechas*) corresponden a adipocitos. 60 ×. **b.** Más aumento de la región contenida en el *rectángulo* de **a**. Las células epiteliales de los conductos son cilíndricas y entre ellas hay linfocitos (*flechas*) que se han colado dentro del epitelio. El material circundante muy teñido (*puntas de flecha*) corresponde al citoplasma de las células mioepiteliales (*MEp*) y a haces de fibras colágenas en el tejido conjuntivo contiguo. 700 ×.

tejido glandular. Durante la fase folicular del ciclo menstrual los **estrógenos** circulantes **estimulan la proliferación de los conductos galactóforos**. Luego de la ovulación, en la fase lútea, la **progesterona** estimula el **crecimiento de los alvéolos**; la estroma intralobulillar se torna edematosa. Desde el punto de vista clínico, durante la fase lútea las mujeres notan dolor en la palpación y un aumento progresivo del volumen del tejido mamario. Durante el embarazo el cuerpo lúteo y la placenta producen estrógenos y progesterona en forma continua, lo que causa un aumento masivo de las TDLU. En la actualidad se cree que el desarrollo mamario también depende de la prolactina adenohipofisaria, la hCS placentaria y los glucocorticoides suprarrenales.

La lactación está bajo el control neurohormonal de la adenohipófisis y el hipotálamo.

Aunque los estrógenos y la progesterona son indispensables para el desarrollo físico de la mama durante el embarazo, estas dos hormonas también suprimen el efecto de la prolactina y la hCS, cuyas concentraciones aumentan a medida que progresa la gestación. No obstante, la pérdida súbita de la secreción de estrógenos y progesterona por la placenta y el cuerpo lúteo justo después del parto permite que la prolactina adquiera su función lactogénica. Para la producción de leche también hace falta la secreción adecuada de hormona del crecimiento, glucocorticoides suprarrenales y hormona paratiroidea.

La succión durante el amamantamiento inicia impulsos sensitivos que desde los receptores del pezón llegan al hipotálamo. Estos impulsos inhiben la liberación de factor inhibidor de la prolactina y entonces se libera PRL en la adenohipófisis. Los impulsos sensitivos también causan la liberación de oxitocina en la neurohipófisis. La oxitocina estimula las células mioepiteliales que rodean la base de las células secretoras alveolares y la base de las células de los conductos de mayor calibre para que se contraigan y expriman la leche del sistema alveolocanalicular. **Si no hay succión, la secreción láctea cesa y las glándulas mamarias comienzan a involucionar y atrofiarse. El tejido glandular retorna entonces a su estado inactivo de reposo.**

Involución de la glándula mamaria

Después de la menopausia, las glándulas mamarias se atrofian o su estroma especializada involuciona. Al faltar la estimulación hormonal ovárica, las células secretoras de las TDLU se degeneran y desaparecen, pero algunos conductos pueden persistir para crear un patrón histológico que se parece al de la mama masculina. El tejido conjuntivo también sufre alteraciones degenerativas, señaladas por una disminución de la cantidad de fibroblastos y fibras colágenas y una desaparición de las fibras elásticas.

Irrigación sanguínea y drenaje linfático

La sangre que irriga la mama proviene de las ramas torácicas de la arteria axilar, de la arteria torácica interna y de arterias intercos-

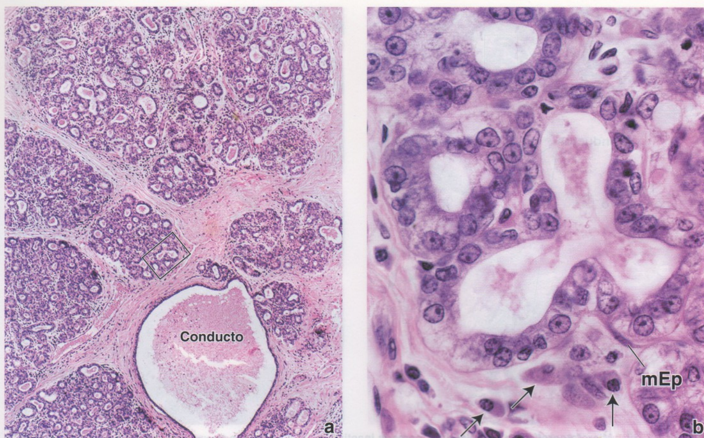


FIGURA 23.35 • **Microfotografías de una glándula mamaria activa hacia el final del embarazo. a.** En esta imagen de una muestra teñida con H-E se ve con poco aumento la proliferación acentuada del sistema de conductos que da origen a los alvéolos secretores que constituyen la porción principal de los lobulillos. Los conductos intralobulillares son difíciles de identificar dado que su epitelio también secreta. Fuera de los lobulillos hay un conducto excretor de gran calibre. 60 ×. **b.** Imagen con más aumento de una región de **a**. Aquí las células alveolares secretoras en su mayoría son cúbicas. En el tejido conjuntivo laxo contiguo puede identificarse una célula mioepitelial (*mEp*), así como también varios plasmocitos (*flechas*). 700 ×.

• RECUADRO 23.6 Correlación clínica: cuello uterino e infecciones por papiloma virus humano (HPV)

El **papilomavirus humano (HPV)** es el virus de transmisión sexual más común en Estados Unidos. Se sabe que más de 40 tipos de HPV infectan las regiones urogenital y anal de hombres y mujeres, en quienes afectan el epitelio estratificado plano de la piel perineal o las membranas mucosas. La mayor parte de las mujeres se infectan con HPV en algún momento de su vida pero sólo un porcentaje pequeño (5-10%) desarrolla una infección persistente y el riesgo asociado de adquirir cáncer de cuello uterino. De los más o menos 40 tipos de HPV trasmitidos sexualmente, la mayor parte (90%) causan verrugas genitales en lugar de cáncer de cuello del útero y en consecuencia se califican como tipos de HPV de bajo riesgo (p. ej., los tipos 6 y 11). Los HPV de bajo riesgo tienen la tendencia a infectar las células epiteliales maduras y conducen a la formación de **verrugas genitales** o a la aparición de displasia cervical leve. Los tipos 16 y 18 son los tipos de HPV de alto riesgo más comunes y se asocian con el 70% de los **cánceres de cuello uterino**. Los HPV de alto riesgo suelen infectar las células en proceso de división, causan displasia cervical de moderada a grave o carcinomas y están vinculados con el cáncer de ano, el cáncer de la vulva y en los varones el cáncer de pene. La mayor parte de las lesiones asociadas con HPV pueden diagnosticarse mediante el examen microscópico de extendidos o biopsias. En los casos difíciles las técnicas auxiliares como la hibridación in situ pueden contribuir a la confirmación del diagnóstico (Fig. F23.6.1). En época reciente han aparecido en el mercado dos vacunas (Cervarix® y Gardasil®) que sirven para proteger a las mujeres contra los tipos de HPV que causan la mayoría de los cánceres de cuello. Cervarix® está diseñada para prevenir las infecciones por los tipos 16 y 18 del HPV y contiene partículas seudovíricas no infecciosas recombinantes de ambos tipos de virus. Gardasil® contiene una mezcla de partículas seudovíricas no infecciosas recombinantes de los tipos 6, 11, 16 y 18 del HPV. Ninguna de las vacunas es terapéutica (es decir que no curan la infección previa), pero ambas conducen al desarrollo de inmunidad específica contra las infecciones por HPV. Las vacunas son más eficaces para niñas y mujeres jóvenes de 9 a 26 años que no han estado expuestas previamente al HPV y que completan el protocolo de inmunización con tres inyecciones antes de la iniciación de la actividad sexual.

• RECUADRO 23.6 Correlación clínica: cuello uterino e infecciones por papiloma virus humano (HPV) (Cont.)



FIGURA F23.6.1 • **Microfotografía de hibridación in situ de una biopsia cervical humana con infección por HPV. a.** Esta microfotografía muestra con poco aumento el epitelio estratificado plano del cuello uterino hibridado con sondas de DNA para los tipos 6 y 11 de HPV y sometido a una coloración de contraste con rojo rápido nuclear. Obsérvese que la mayor parte de las células infectadas son células maduras ubicadas en las capas más superficiales del epitelio estratificado plano del ectocérvix. 120 ×. **b.** En esta microfotografía pueden verse con más aumento las partículas víricas teñidas de *púrpura* dentro de los núcleos de las células infectadas. 225 × (gentileza de la Dra. Fabiola Medeiros, Mayo Clinic).



FIGURA 23.36 • **Microfotografías de una glándula mamaria en la lactación y diagrama de una célula epitelial alveolar. a.** Microfotografía con poco aumento de un corte teñido con verde rápido-osmio de una glándula mamaria lactante. Aparecen partes de varios lobulillos grandes y un conducto excretor. Muchos de los alvéolos exhiben una luz prominente, incluso con este aumento. 60 ×. **b.** Un aumento mayor de una región de **a** muestra inclusiones lipídicas (*siluetas circulares negras*) dentro de las células secretoras de los alvéolos, así como en la luz alveolar. Las *flechas* señalan plasmocitos en el espacio intersticial. 480 ×. **c.** Diagrama de una célula epitelial del alvéolo mamario durante la lactación (Bloom W, Fawcett DW. A Textbook of Histology. 10th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1975. Redibujado).

• RECUADRO 23.7 Consideraciones funcionales: lactación e infertilidad

Casi el 50% de las mujeres que amamantan sufre **amenorrea de la lactación** (falta de menstruaciones durante la lactación) e infertilidad. Este efecto es causado por las concentraciones séricas elevadas de prolactina, que suprimen la secreción de LH. La ovulación suele reanudarse a los 6 meses o antes si la frecuencia del amamantamiento disminuye. En las culturas en las que el amamantamiento continúa por 2 o 3 años, la amenorrea de la lactación es el principal medio de control de la natalidad.

tales anteriores. Las ramas de estos vasos siguen el trayecto de los conductos para distribuirse en redes capilares perialveolares. Las venas básicamente siguen el mismo camino que las arterias para drenar al final en las venas axilar y torácica interna.

Los capilares linfáticos están situados en el tejido conjuntivo que rodea los alvéolos. Los vasos linfáticos mayores drenan en los ganglios linfáticos axilares, supraclaviculares y paraesternales.

Inervación

Los nervios que inervan la mama son ramas cutáneas anteriores y laterales de los nervios intercostales segundo a sexto. Estos nervios contienen eferencias simpáticas y aferencias sensitivas. La función secretora mamaria está fundamentalmente bajo control hormonal, pero impulsos aferentes asociados con la succión del amamantamiento participan en la secreción refleja de prolactina y oxitocina.

• LÁMINA 92 Ovario I

Los ovarios son dos estructuras ovoides pequeñas que en el corte muestran una **corteza** y una médula. De un lado está el hilio que transmite estructuras neurovasculares; del mismo lado está el *mesoovario* que une el órgano al *ligamento ancho.* Las funciones del ovario son la producción de *óvulos* y la síntesis y la secreción de **estrógenos** y **progesterona**.
En la corteza hay una gran cantidad de *folículos primordiales* que están en el momento del nacimiento y permanecen sin cambios hasta la madurez sexual. Los oogonios en estos folículos están detenidos en la profase de la primera división meiótica. En la pubertad, bajo la acción de las *gonadotrofinas* hipofisarias, los ovarios comienzan a sufrir cambios cíclicos que en conjunto reciben el nombre de **ciclo ovárico**. Durante cada ciclo, los ovarios producen normalmente un solo oocito que está listo para ser fecundado.
Al comienzo del ciclo ovárico, por acción de la *hormona foliculoestimulante* (*FSH*) de la hipófisis, algunos folículos primordiales empiezan a sufrir cambios que conducen al desarrollo de un folículo maduro (de *de Graaf*). Estos cambios comprenden la proliferación de las células foliculares y un aumento del tamaño del folículo. Aunque varios folículos primordiales inician estos cambios evolutivos, sólo uno suele alcanzar la madurez y producir un oocito. A veces, dos folículos maduran y ovulan, lo cual lleva a la posibilidad de un embarazo gemelar dicigótico. La expulsión del oocito y de las células foliculares adheridas recibe el nombre de *ovulación*. En la ovulación el oocito completa la primera división meiótica. Sólo si se produce la fecundación el oocito completa la segunda división meiótica. Ocurra o no la fecundación, los folículos que comenzaron a proliferar en el mismo ciclo se degeneran en un proceso conocido como *atresia*.



Corteza, ovario, simio, H-E, 120 ×.
Aquí se muestra la **corteza** de un ovario de una hembra en la madurez sexual. En la superficie hay una capa simple de células epiteliales que corresponde al mal llamado **epitelio germinativo** *(Gep)*, el cual está en continuidad con la serosa (peritoneo) del mesoovario. A pesar de su nombre, este epitelio no da origen a las células germinativas sino que cubre el tejido conjuntivo denso de la **túnica albugínea** *(TA)*, bajo la cual se encuentran los **folículos primordiales** *(PF)*. En el ovario no es infrecuente ver folículos en diversas etapas de desarrollo o de atresia. En esta microfotografía junto con la gran cantidad de folículos primordiales hay cuatro **folículos en crecimiento** *(SF)*, un folículo atrésico *(AF)* y parte de un folículo grande, a la derecha. La región del folículo grande que se ve aquí incluye la teca interna *(TI)*, las células de la granulosa *(GC)* y parte del antro *(A)*.



Folículos primarios iniciales, ovario, simio, H-E, 450 ×.
Cuando un **folículo primordial** inicia los cambios que conducen a la formación de un folículo maduro, la capa de células foliculares planas se transforma en un epitelio cúbico, como se ve en esta microfotografía. Además, las células foliculares proliferan y el epitelio se torna multiestratificado. Un folículo que sufre estos cambios iniciales recibe el nombre de **folículo primario**. En consecuencia, un folículo primario inicial todavía puede ser monoestratificado o unilaminar, pero está rodeado por células cúbicas y esto lo distingue de los más abundantes folículos primordiales unilaminares que están rodeados por células planas.



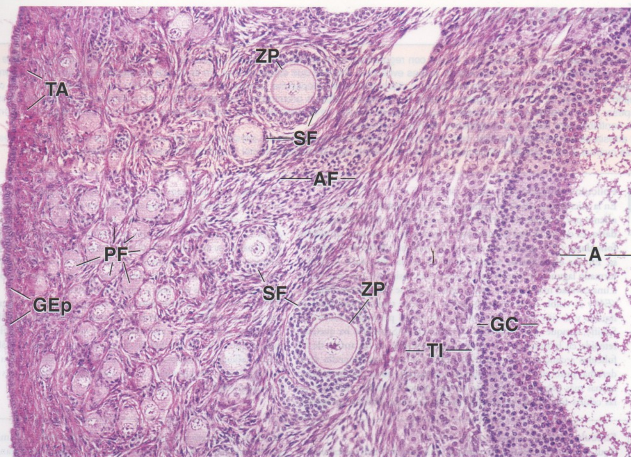
Folículos primordiales, ovario, simio, H-E, 450 ×.
Esta microfotografía muestra varios **folículos primordiales** con más aumento. Cada folículo consiste en un oocito rodeado por una capa simple de células foliculares planas *(F)*. El núcleo *(N)* del oocito es característicamente grande, pero la célula es tan voluminosa que su núcleo con frecuencia no queda incluido en el plano de corte, como en el caso del oocito marcado con la *X*. El grupo celular de aspecto epitelial *(punta de flecha)* está formado por las células foliculares de un folículo primordial que se ha seccionado en un plano tangencial a la superficie folicular. En este caso las células foliculares aparecen en una vista frontal.

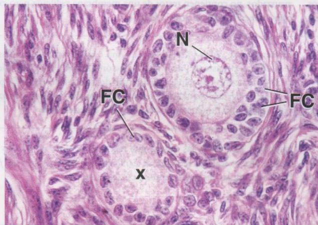


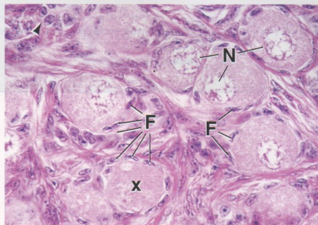
Folículo primario avanzado, ovario, simio, H-E, 450 ×.
En el **folículo primario** de esta microfotografía se ve un conjunto multiestratificado de **células foliculares** *(FC)* que rodean el oocito. La capa más interna de células foliculares es contigua a una lámina eosinófila gruesa de material extracelular homogéneo denominada **zona** o **membrana pelúcida** *(ZP)*. En esta etapa de desarrollo el oocito también ha aumentado un poco su tamaño. Toda la estructura rodeada por la membrana pelúcida es el oocito. Alrededor de los folículos se ven las células alargadas de un tejido conjuntivo muy celular, conocidas como células de la estroma. Las células de la estroma que rodean el folículo secundario se organizan en dos capas denominadas teca interna y teca externa. Como se ve en la microfotografía de arriba, las células de la estroma se tornan epitelioides en la teca interna *(TI)*, que es una capa muy celular.

REFERENCIAS

A, antro
AF, folículo atrésico
F, células foliculares (primordiales)
FC, células foliculares
GEp, epitelio superficial del ovario ("epitelio germinativo")
N, núcleo del oocito
PF, folículos primordiales
SF, folículos en crecimiento
TA, túnica albugínea
TI, teca interna
X, oocito en el cual no se ve el núcleo
ZP, membrana pelúcida
punta de flecha, células foliculares en vista frontal


ZP
TA
SF
AF
PF
SF
ZP
A
GEp
GC
TI


N
FC
FC
x


N
F
F
x


FC
N
ZP
FC

• LÁMINA 93 Ovario II

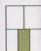
La atresia folicular es un fenómeno que ocurre con regularidad en el ovario y comienza durante la vida intrauterina. En cualquier corte de un ovario pospuberal pueden verse folículos en etapas evolutivas diversas que sufren atresia. En la atresia las alteraciones iniciales comprenden picnosis de los núcleos de las células foliculares y disolución de su citoplasma. Luego, el folículo es invadido por macrófagos y otras células del tejido conjuntivo. El oocito se degenera y deja la membrana pelúcida prominente. Ésta puede plegarse o colapsarse pero suele conservar su espesor y sus características tintoriales. Cuando queda incluida en el plano de corte, una membrana pelúcida distorsionada sirve como elemento confiable para realizar el diagnóstico de folículo atrésico.
En la atresia de los folículos grandes, casi maduros, las células de la teca interna persisten para formar cúmulos de células epitelioides en la corteza ovárica. Estos cúmulos en conjunto reciben el nombre de glándula intersticial y continúan secretando hormonas esteroides.



Folículos secundarios, ovario, simio, H-E, 120 ×.
En la microfotografía de la izquierda se muestran dos folículos en crecimiento por la acción de la FSH. El más avanzado es un **folículo secundario**. El oocito de este folículo está rodeado por varias capas de **células foliculares** *(FC)*, que en esta etapa se denominan células de la granulosa. En una etapa apenas anterior entre las células foliculares se habían formado lagunas de líquido que ahora se han fusionado para dar origen a una cavidad más grande y mejor definida que se llama **antro folicular** *(FA)* y es visible en la microfotografía. El antro también está lleno de líquido y se tiñe con la reacción de PAS (ácido peryódico-reactivo de Schiff), aunque sólo levemente. La sustancia PAS positiva ha quedado retenida en la forma de un precipitado eosinófilo en los antros de los folículos secundarios que aparecen aquí y en la microfotografía de la derecha. Justo por encima del folículo secundario obvio hay un folículo apenas más pequeño. Dado que no hay espacios antrales visibles entre las células foliculares, es correcto clasificarlo como **folículo primario**.
En ambos folículos, pero en particular en el más grande que tiene un antro, las células de la estroma circundantes se han modificado para formar dos capas distintivas llamadas **teca interna** *(TI)* y **teca externa** *(TE)*. La teca interna es una capa más celular y las células son epitelioides. Cuando se examinan con el microscopio electrónico exhiben características de células endocrinas, en particular de células secretoras de esteroides. En cambio, la teca externa es una capa de tejido conjuntivo en la que las células son más o menos fusiformes.
En la microfotografía de la derecha se muestra una etapa posterior en el crecimiento del folículo secundario. El antro *(A)* es de un tamaño mayor y el oocito es excéntrico y está rodeado por un montículo de células foliculares que recibe el nombre de disco prolígero o cúmulo oóforo. Las células foliculares restantes que rodean la cavidad antral forman la denominada membrana granulosa *(MG)*, cuyas células individuales se conocen como células de la granulosa.



Folículo atrésico, ovario, simio, H-E, 65 ×.
Aquí y en la microfotografía contigua de la derecha, que corresponde a una vista con más aumento, se muestran **folículos atrésicos** *(AF)*. Los dos folículos atrésicos de un tamaño menor pueden identificarse en virtud de la membrana pelúcida retenida, la cual se señala en la microfotografía contigua de la derecha *(ZP)*. Los dos folículos más grandes, más avanzados, no contienen restos de una membrana pelúcida pero exhiben otras características de atresia folicular.



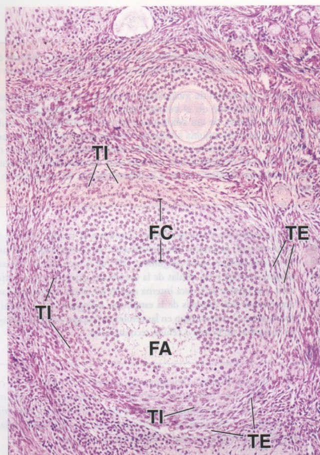
Folículos atrésicos, ovario, simio, H-E, 120 ×.
En la atresia de un folículo más avanzado las células foliculares tienen la tendencia a degenerarse con más rapidez que las células de la teca interna y la membrana basal que separa ambas capas celulares aumenta de espesor para formar una membrana hialinizada, la membrana vítrea. Así, la **membrana vítrea** *(flechas)* separa una capa externa de células de la teca interna persistentes de la aglomeración interna de células foliculares en degeneración. Las células persistentes de la teca interna *(RTI)* pueden mostrar integridad citológica; estas células tecales intactas permanecen temporalmente funcionales en la secreción de esteroides.

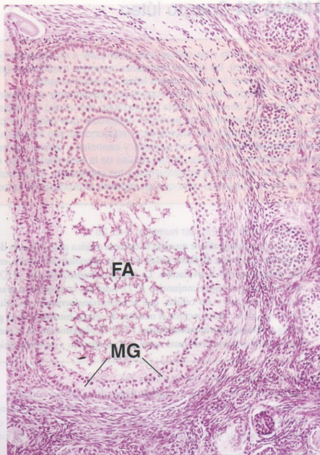


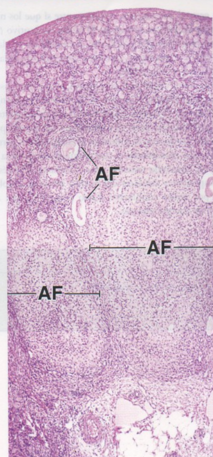
Folículos atrésicos, ovario, simio, H-E, 120 ×.
Aquí se muestran más **folículos atrésicos** *(AF)*. De nuevo, algunos exhiben restos de una membrana pelúcida *(ZP)* y dos tienen una membrana vítrea *(flechas)*. Obsérvese que aunque la atresia en estos folículos está avanzada, algunas de las células que hay por fuera de una de las membranas vítreas todavía retienen su carácter epitelioide *(punta de flecha)*. Éstas son células de la teca interna persistentes.

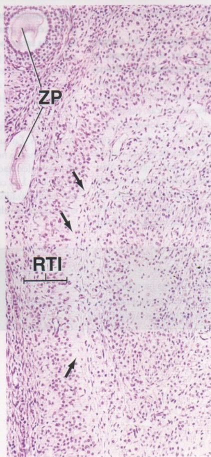
REFERENCIAS

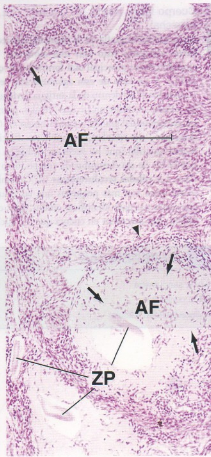
AF, folículo atrésico
FA, antro folicular
FC, células foliculares
MG, membrana granulosa
RTI, células de la teca interna persistentes
TE, teca externa
TI, teca interna
ZP, membrana pelúcida
punta de flecha, células de la teca interna persistentes
flechas, membrana vítrea


TI
FC
TE
TI
FA
TI
TE


FA
MG


AF
AF
AF


ZP
RTI


AF
AF
ZP

• LÁMINA 94 Cuerpo lúteo

Después de que el oocito y las células que están justo a su alrededor (o sea, las células del cúmulo oóforo) se han expulsado del folículo ovárico maduro (ovulación), las células foliculares restantes (membrana granulosa) y las células de la teca interna contigua se diferencian en una unidad funcional nueva llamada **cuerpo lúteo** o cuerpo amarillo.
Las células del cuerpo lúteo (células luteínicas) rápidamente aumentan de tamaño y se llenan de inclusiones lipídicas. Un pigmento liposoluble en el citoplasma de estas células (el pigmento lipocromo) les imparte su color amarillento en el estado fresco. Las microfotografías electrónicas de las células luteínicas permiten comprobar que tienen las características típicas de las células secretoras de esteroides, a saber: un retículo endoplasmático liso abundante y mitocondrias con crestas tubulares. Los tipos de células luteínicas identificables son dos: las **células granulosoluteínicas** (que son grandes y centrales y derivan de las células de la granulosa) y las **células tecoluteínicas** (que son más pequeñas y periféricas y derivan de las células de la teca interna). En el cuerpo lúteo se establece una red vascular extensa hacia la cual las células luteínicas secretan la progesterona y los estrógenos. Estas hormonas estimulan el crecimiento y la diferenciación del endometrio del útero con el fin de prepararlo para que se implante el producto de la concepción.



Cuerpo lúteo, ovario, ser humano, H-E, 20 ×.
En esta microfotografía se muestra la **corteza** ovárica poco después de la ovulación. La *punta de flecha* señala hacia la superficie del ovario en el sitio donde ocurrió la ovulación. La antigua cavidad folicular *(FC)* ha sido invadida por tejido conjuntivo *(CT)*. Además, la membrana granulosa se ha plegado y sus células, que se están transformando en células del cuerpo lúteo, ahora reciben el nombre de células luteínicas de la granulosa o **células granulosoluteínicas** *(TC)*. El plegamiento de la membrana granulosa comienza justo antes de la ovulación y continúa mientras se desarrolla el cuerpo lúteo. Conforme el cuerpo lúteo se pliega cada vez más, la antigua cavidad folicular se va reduciendo de tamaño. Al mismo tiempo, vasos sanguíneos *(BV)* de la teca folicular invaden la antigua cavidad y las células de la membrana granulosa en transformación. Las células de la teca interna siguen los vasos sanguíneos hacia las depresiones más externas de la estructura replegada. Estas células de la teca interna se transforman en las células del cuerpo lúteo llamadas células luteínicas de la teca o células tecoluteínicas.



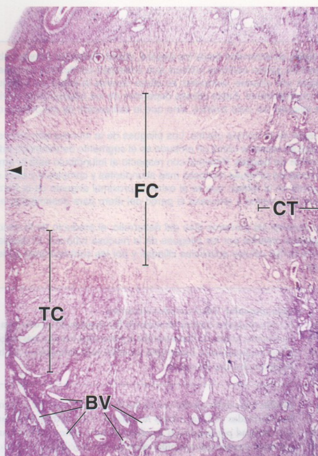
Cuerpo lúteo, ovario, ser humano, H-E, 20 ×.
Aquí aparece una parte de un **cuerpo lúteo** formado por completo. La mayoría de las células endocrinas corresponden a **células granulosoluteínicas** *(GLC)*. Éstas forman una aglomeración celular replegada que rodea los restos de la antigua cavidad folicular *(FC)*. Por fuera del cuerpo lúteo está el tejido conjuntivo del ovario *(CT)*. Téngase en cuenta que la teca interna deriva de la estroma de tejido conjuntivo del ovario. La ubicación de las **células tecoluteínicas** *(TLC)* delata este origen y estas células pueden hallarse en los recesos externos profundos de la masa glandular, contiguas al tejido conjuntivo circundante.

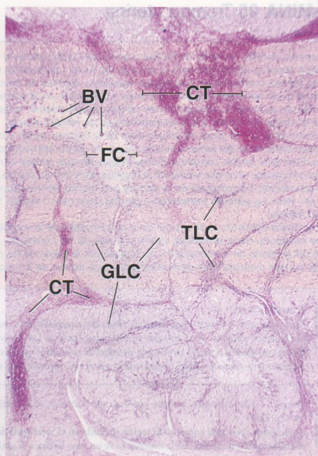


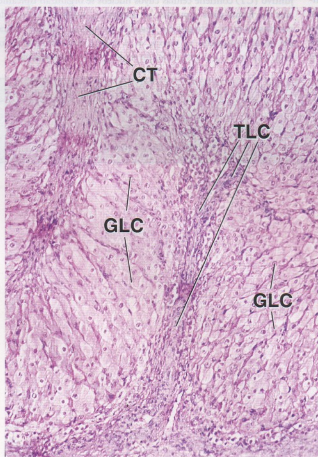
Cuerpo lúteo, ovario, ser humano, H-E, 65 × (izquierda) y 240 × (derecha).
En la microfotografía de la izquierda aparece un segmento del **cuerpo lúteo** replegado visto con más aumento. Como ya se mencionó, el cúmulo celular principal está formado por **células granulosoluteínicas** *(GLC)*. A un lado de esta aglomeración celular se encuentra el tejido conjuntivo *(CT)* dentro de la antigua cavidad folicular; al otro lado están las células tecoluteínicas. Las células granulosoluteínicas poseen un núcleo esferoidal grande (véase también *GLC* en la microfotografía de la derecha) y un citoplasma abundante. El citoplasma contiene un pigmento amarillo (que no suele ser visible en los cortes de rutina teñidos con H-E), de ahí el nombre de cuerpo lúteo (que en latín significa amarillo). Las **células tecoluteínicas** *(TLC)* también poseen un núcleo esferoidal, pero son más pequeñas que las células granulosoluteínicas. En consecuencia, para identificar ambos tipos celulares, además de su ubicación, hay que tener en cuenta que los núcleos de las células tecoluteínicas contiguas en general parecen más cercanos entre sí que los núcleos de las células granulosoluteínicas contiguas. El tejido conjuntivo *(CT)* y los vasos sanguíneos pequeños que invadieron el cúmulo de células granulosoluteínicas pueden identificarse como los componentes aplanados y alargados que están entre estas células.
Los cambios a través de los cuales el folículo ovárico roto se transforma en un cuerpo lúteo ocurren por la acción de la hormona luteinizante (LH) hipofisaria. A su vez, el cuerpo lúteo mismo secreta progesterona, que ejerce un efecto profundo sobre el endometrio preparado por los estrógenos. En caso de producirse el embarazo el cuerpo lúteo permanece funcional; si no ocurre el embarazo el cuerpo lúteo involuciona luego de haber alcanzado su desarrollo máximo unas 2 semanas después de la ovulación. Los componentes celulares del cuerpo lúteo en involución son reemplazados por tejido conjuntivo denso y la estructura recibe entonces el nombre de cuerpo albicans.

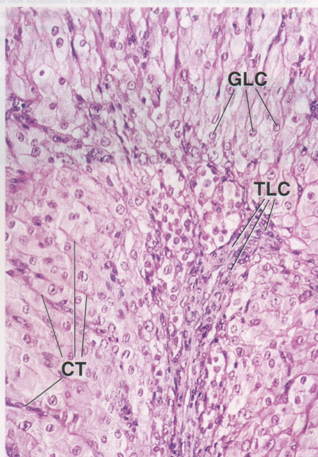
REFERENCIAS

BV, vasos sanguíneos
CT, tejido conjuntivo
FC, antigua cavidad folicular
GLC, células granulosoluteínicas
TC, células de la granulosa que se transforman en células del cuerpo lúteo
TLC, células tecoluteínicas


FC
CT
TC
BV


BV
CT
FC
TLC
GLC
CT


CT
TLC
GLC
GLC


GLC
TLC
CT

• **LÁMINA 95** Trompa uterina

Las trompas uterinas (trompas de Falopio u oviductos) están unidas al útero y se extienden hacia los ovarios, donde tienen un extremo abierto (orificio lateral o abdominal) para la entrada del óvulo. Las trompas uterinas sufren cambios cíclicos que coinciden con los del endometrio pero no son tan pronunciados. Las células epiteliales, algunas de las cuales son ciliadas, aumentan su altura durante la mitad del ciclo justo cuando el óvulo tiene que atravesar la trompa y la reducen en el período premenstrual. Estas células dependen de los ovarios para su viabilidad. No sólo aumenta la cantidad de las células ciliadas durante la fase folicular del ciclo ovárico, sino que la extirpación de los ovarios conduce a la atrofia del epitelio y a la desaparición de las células ciliadas.

El diámetro luminal y el grado de plegamiento de la mucosa varían a lo largo de la trompa uterina. Los pliegues de la mucosa son obvios en su porción distal cerca del extremo abierto. Cerca del orificio lateral la trompa se expande como un embudo en el segmento denominado **infundíbulo**. Éste tiene bordes con proyecciones irregulares que reciben el nombre de **franjas**. Proximal con respecto al infundíbulo está la **ampolla**, que comprende unos dos tercios de la longitud de la trompa uterina, posee los pliegues mucosos más abundantes y complejos y es el sitio de la fecundación. Los pliegues de la mucosa son mucho menos abundantes en el **istmo**, que es el extremo proximal angosto de la trompa, cerca del útero. La **porción intramural** o **uterina** mide más o menos 1 cm de longitud y atraviesa la pared del útero para desembocar en la cavidad uterina.

La fecundación del óvulo suele ocurrir en la porción distal de la ampolla. Durante los primeros días del desarrollo, el producto de la concepción se transporta hacia la cavidad uterina a través de los intrincados pasajes creados por los pliegues de la mucosa tubárica. El desplazamiento del producto de la concepción es causado por el batido de los cilios de las células epiteliales ciliadas y por las contracciones peristálticas de la capa muscular bien desarrollada que está debajo de la mucosa.

Trompa uterina, ser humano, H-E, 40 ×.

Aquí se muestra un corte transversal a la altura de la **ampolla** de la trompa. Muchos pliegues de la mucosa se proyectan hacia la luz *(L)* y su índole complicada se torna obvia en la variedad de contornos que se ven. Además de la **mucosa** *(Muc)*, el resto de la pared está formado por una **capa muscular** *(Mus)* y tejido conjuntivo.

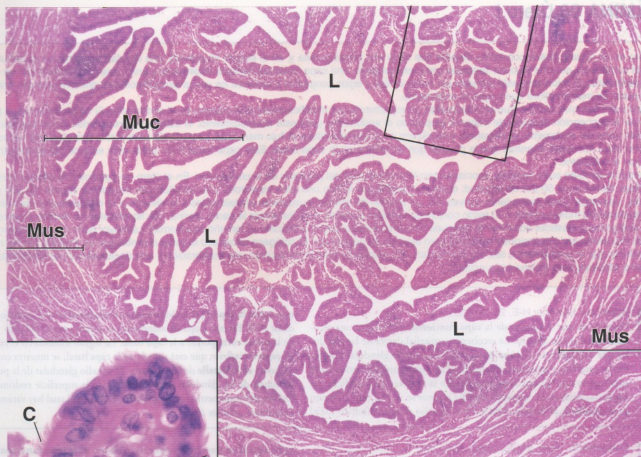
La capa muscular consiste en músculo liso organizado en una capa interna bastante gruesa de fibras circulares y una capa externa más delgada de fibras longitudinales. Estas capas no están bien delineadas y no hay un límite preciso que las separe.

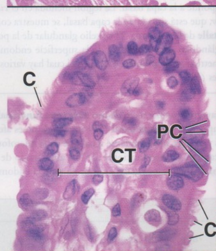
Pliegue de la mucosa, trompa uterina, ser humano, H-E, 160 ×; detalle 320 ×.

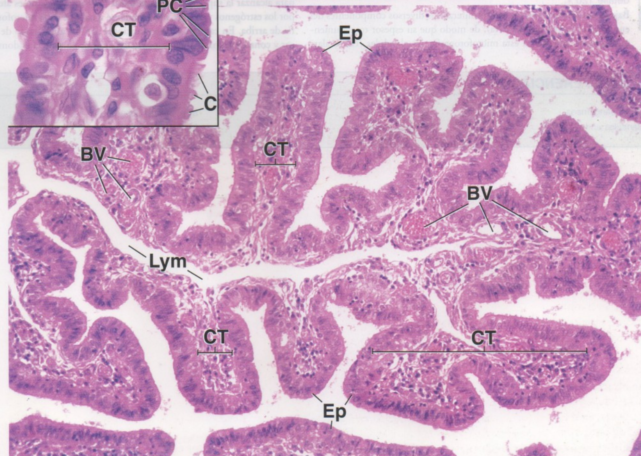
Aquí aparece con más aumento la región incluida en el *rectángulo* de la microfotografía de arriba. En la muestra se ve un vaso linfático *(Lym)* en corte longitudinal. En otros planos de corte los vasos linfáticos son difíciles de identificar. El vaso linfático seccionado longitudinalmente de manera fortuita aparece en el centro de un **pliegue de la mucosa**, junto con un tejido conjuntivo muy celular *(CT)* y los vasos sanguíneos *(BV)* que hay dentro de él. El epitelio que tapiza la mucosa se muestra en el **detalle.** Las células ciliadas son fáciles de identificar porque poseen cilios bien formados *(C)*. Las células no ciliadas *(PC)* también se identifican con facilidad por la carencia de cilios; además, tienen núcleos alargados y a veces parecen comprimidas entre las células ciliadas. El tejido conjuntivo *(CT)* contiene células cuyos núcleos se organizan típicamente al azar. Su forma varía y pueden ser alargados, ovales o redondeados. Su citoplasma no se distingue del material intercelular (**detalle**). El carácter del tejido conjuntivo en esencia es el mismo desde el epitelio hasta la capa muscular y por esta razón no se describe una submucosa.

REFERENCIAS

BV, vasos sanguíneos
C, cilios
CT, tejido conjuntivo
Ep, epitelio
L, luz
Lym, vaso linfático
Muc, mucosa
Mus, capa muscular
PC, células no ciliadas


L
Muc
Mus
L
L
Mus


C
PC
CT
C


Ep
BV
CT
BV
Lym
CT
CT
Ep

• LÁMINA 96 Útero I

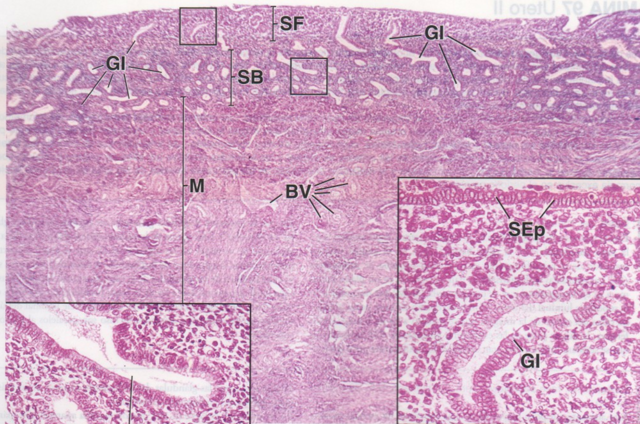
El útero es un órgano hueco con forma de pera que tiene una pared gruesa y, en el estado no grávido, una cavidad estrecha. La pared uterina está compuesta por una mucosa conocida como **endometrio**, una capa muscular llamada **miometrio** y una cubierta externa o serosa que es el **perimetrio**. El miometrio está formado por músculo liso y tejido conjuntivo y contiene los vasos sanguíneos más grandes que dan origen a los vasos de menor calibre que irrigan el endometrio.
El útero sufre cambios cíclicos que se manifiestan principalmente por modificaciones que ocurren en el endometrio. Si no se implanta un producto de la concepción después de haberse preparado el endometrio para este acontecimiento, el estado de preparación no se mantiene y una gran parte del endometrio se degenera y se elimina en lo que constituye el flujo menstrual. La parte del endometrio que se pierde se conoce como *capa funcional*, mientras que la porción que se retiene es la *capa basal*. Esta capa basal es la parte más externa del endometrio y linda con el miometrio.
El miometrio también sufre cambios asociados con la implantación del producto de la concepción. En el útero no gestante las células musculares lisas tienen unos 50 μm de longitud; durante el embarazo sufren una gran hipertrofia y su longitud con frecuencia supera los 500 μm. Además, aparecen fibras musculares nuevas por las mitosis de células musculares preexistentes y la división y la diferenciación de células mesenquimáticas indiferenciadas. El tejido conjuntivo también aumenta para fortalecer la pared uterina. Los fibroblastos se dividen y secretan fibras colágenas y elásticas adicionales. Después del parto el útero vuelve a adquirir un tamaño casi normal. La mayor parte de las fibras musculares recuperan sus dimensiones normales pero algunas se degeneran. El colágeno secretado durante el embarazo es digerido por las mismas células que lo produjeron, o sea los fibroblastos. En cada ciclo menstrual ocurren una proliferación y una degeneración de fibroblastos y colágeno similares pero menos pronunciadas.

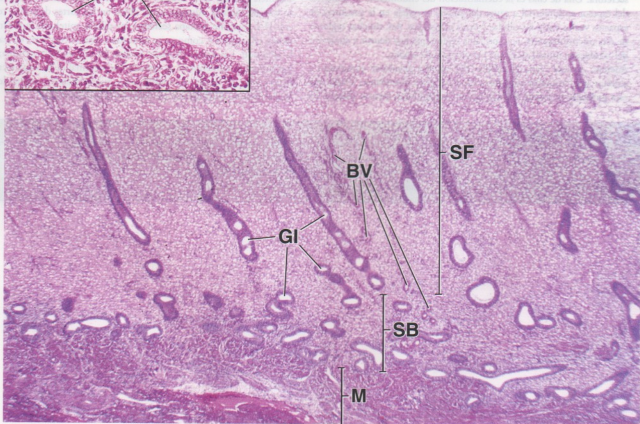
Útero, ser humano, H-E, 25 ×; detalle 120 ×.
Después de que se desprende la **capa funcional** *(SF)* ocurre una recobertura del tejido abierto. La recobertura epitelial deriva de las glándulas que quedaron en la **capa basal** *(SB)*. El epitelio glandular simplemente prolifera y retapiza la superficie. Esta microfotografía muestra el endometrio una vez que se ha completado la recobertura superficial. La región incluida en el *cuadrado pequeño superior* se ve con más aumento en el **detalle** de la derecha. Obsérvese el epitelio simple cilíndrico *(SEp)* que cubre la superficie endometrial y su similitud con el epitelio glandular *(Gl)*. En esta etapa el endometrio es relativamente delgado y más de la mitad corresponde a la capa basal. La región incluida en el *cuadrado pequeño inferior*, que está situada en la capa basal, se muestra con más aumento en el **detalle** de la izquierda. El epitelio glandular de la porción profunda de las glándulas es semejante al de la superficie endometrial. Debajo del endometrio está el miometrio *(M)*, en el cual hay varios vasos sanguíneos grandes *(BV)*.

Endometrio, **fase proliferativa**, útero, ser humano, H-E, 25 ×; detalle 120 ×.
Bajo la acción de los estrógenos proliferan los diversos componentes del endometrio (etapa proliferativa), de modo que su espesor total aumenta. Como se muestra en esta microfotografía, las glándulas *(Gl)* se alargan y siguen un trayecto bastante recto dentro de la **capa funcional** *(SF)* para alcanzar la superficie. La **capa basal** *(SB)* en esencia no es afectada por los estrógenos y aparece prácticamente igual que en la microfotografía de arriba. En cambio, la capa funcional *(SF)* ha aumentado de espesor y constituye más o menos los cuatro quintos de todo el endometrio.

REFERENCIAS

BV, vasos sanguíneos
Gl, glándulas endometriales
M, miometrio
SB, capa basal
SEp, epitelio superficial
SF, capa funcional


SF
GI
SB
GI
M
BV
SEp
GI
GI


SF
BV
GI
SB
M

• LÁMINA 97 Útero II

Después de que los **estrógenos** desencadenan los acontecimientos uterinos de la etapa proliferativa, otra hormona (la *progesterona*) induce los cambios adicionales que corresponden a la etapa secretora del ciclo endometrial. Esta hormona lleva al endometrio a un estado de aptitud para la implantación y como consecuencia de su acción el espesor endometrial aumenta aún más. Hay cambios glandulares conspicuos, sobre todo en la capa funcional, donde las glándulas adoptan una forma de tirabuzón muy pronunciada y secretan moco que se acumula en saculaciones distribuidas por toda su longitud.

La vasculatura del endometrio también prolifera y se degenera en cada ciclo menstrual. Las **arterias radiales** provenientes del miometrio se introducen en la capa basal del endometrio y emiten arterias rectas pequeñas que irrigan la capa basal y continúan por el endometrio para convertirse en las **arterias en espiral** o **arterias helicoidales**, cuyo trayecto es muy contorneado. Las arteriolas que derivan de las arterias en espiral irrigan la capa funcional. La porción distal de las arterias en espiral y las arteriolas emitidas por ellas se desprenden junto con la capa funcional durante la menstruación. La contracción y la relajación alternadas de las porciones basales de las arterias en espiral impiden la hemorragia excesiva en el período menstrual.

Útero, ser humano, H-E, 25 ×.

Ésta es una vista del endometrio en la etapa secretora. Aquí pueden verse la **capa funcional** *(SF)*, la **capa basal** *(SB)* y, en el ángulo inferior izquierdo de la microfotografía, una cantidad pequeña de **miometrio** *(M)*. Las glándulas endometriales se han seccionado en un plano próximo a su eje longitudinal y se ve una glándula *(flecha)* que desemboca en la superficie luminal del útero. Con la excepción de unas pocas glándulas cerca del centro de la imagen, que se parecen a las de la etapa proliferativa, la mayor parte de las estructuras glandulares *(Gl)*, incluidas las que se señalan, exhiben una gran cantidad de saculaciones poco profundas que le imparten al epitelio glandular un aspecto aserrado ("glándulas en serrucho"). Ésta es una de las características distintivas de la etapa secretora. Se ve mejor en las regiones en las que el plano de corte está próximo al eje longitudinal de la glándula. A diferencia del curso sinuoso característico de las glándulas de la capa funcional, las glándulas de la capa basal se parecen más a las de la etapa proliferativa. No están orientadas de manera especial con respecto a la superficie luminal del útero y muchos de los contornos alargados incluso son paralelos al plano de la superficie.

Endometrio, fase secretora, útero, ser humano, H-E, 30 ×; detalle 120 ×.

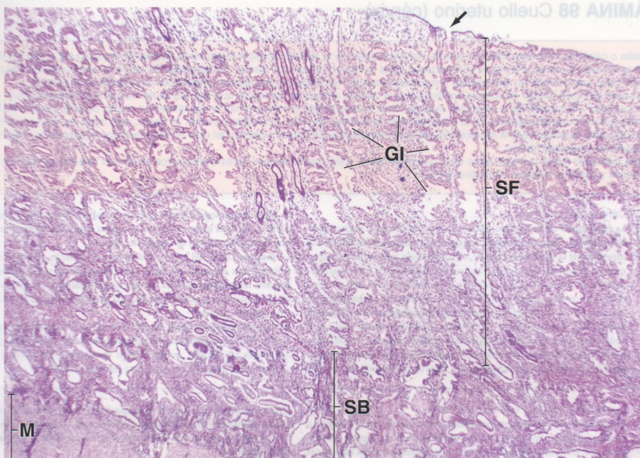
Este aumento un poco mayor de la capa funcional en esencia permite ver las mismas características de las glándulas *(Gl)* descritas antes; también son visibles otras modificaciones que ocurren durante la etapa secretora. Una de ellas es la edematización del endometrio. El aumento del espesor endometrial a causa del edema se refleja en la presencia de espacios vacíos entre las células y otros elementos. Así, muchas regiones de esta microfotografía, en especial la región que hay dentro y alrededor del *rectángulo*, muestran signos histológicos de edema.

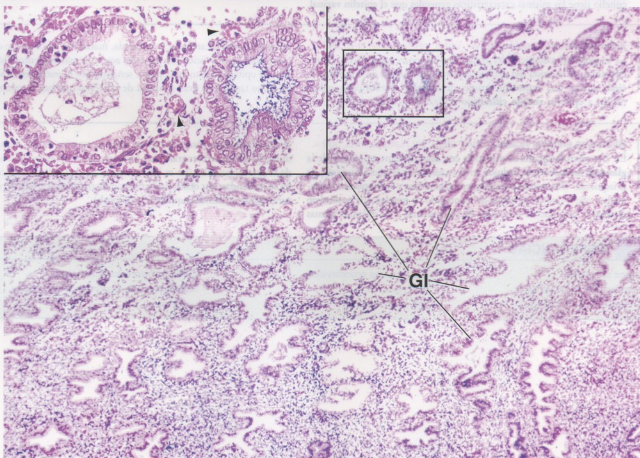
Además, en esta etapa las células del epitelio glandular comienzan a secretar una sustancia mucoide con glucógeno abundante. Dado que este producto se secreta hacia la luz de las glándulas, éstas se dilatan. Es característico que las glándulas del endometrio secretor estén más dilatadas que las del endometrio proliferativo.

En el *rectángulo pequeño* de esta microfotografía aparecen dos glándulas que se muestran con más aumento en el **detalle**. Cada una de estas glándulas contiene un material dentro de su luz. El carácter mucoide de la sustancia que hay en el interior de una de las glándulas es delatado por su tinción azulada. Aunque no es obvio en los cortes de rutina teñidos con H-E, durante la etapa secretora las células epiteliales también contienen glucógeno y, como ya se mencionó, éste se convierte en parte de la secreción. Las *puntas de flecha* señalan las células de la estroma; algunas sufren un aumento de su tamaño hacia el final de la etapa secretora. Estas células de la estroma modificadas, que reciben el nombre de células deciduales, desempeñan un papel en la implantación.

REFERENCIAS

Gl, glándulas endometriales
M, miometrio
SB, capa basal
SF, capa funcional
flecha, desembocadura glandular en la superficie uterina
puntas de flecha, células de la estroma


GI
SF
SB
M


GI

• LÁMINA 98 Cuello uterino (cérvix)

El **cuello** o cérvix es la porción inferior estrecha del útero, parte de la cual se proyecta dentro de la vagina. El conducto del cuello del útero atraviesa el cuello y provee una vía de comunicación entre la vagina y la cavidad uterina. La estructura del cérvix es semejante a la del resto del útero dado que consiste en una mucosa y una capa muscular. Sin embargo, hay algunas diferencias importantes en la mucosa.

La **mucosa** del cuello uterino no sufre la proliferación y la pérdida cíclicas de los tejidos que son típicas del cuerpo y el fondo del útero, sino que la cantidad y el carácter de la secreción mucosa de su epitelio simple cilíndrico varían en las diferentes etapas del ciclo endometrial por la acción de las hormonas ováricas. En la mitad del ciclo la cantidad de moco producida aumenta 10 veces; este moco es menos viscoso y provee un medio favorable para la migración de los espermatozoides. En otros momentos del ciclo el moco restringe el paso de los espermatozoides hacia la cavidad uterina.

La **capa muscular** forma la mayor parte de la pared del cérvix. Está compuesta por haces entrelazados de células musculares lisas en una red extensa y continua de tejido conjuntivo fibroso.

Cérvix, útero, ser humano, H-E, 15 ×.

La porción del cuello uterino que se proyecta dentro de la vagina (**porción vaginal**, **"hocico de tenca"** o **exocérvix**) aparece en los dos tercios superiores de la microfotografía de arriba. El tercio inferior de la imagen muestra la porción supravaginal del cuello (endocérvix). En la microfotografía de abajo se ve el endocérvix en un nivel un poco más alto que el de la microfotografía de arriba. El plano del corte en ambas microfotografías pasa a través del eje longitudinal del **conducto del cuello del útero** *(CC)*. Este conducto se estrecha y adquiere forma cónica en ambos extremos. El extremo superior u **orificio interno** se comunica con la cavidad uterina, mientras que el extremo inferior u **orificio externo** *(Os)* se comunica con la vagina (con fines de orientación, nótese que en estas microfotografías sólo aparece un lado del corte longitudinal del cuello y que una muestra cervical completa tiene una imagen similar al otro lado del conducto del cuello del útero).

La **mucosa** *(Muc)* del cuello es diferente de acuerdo a la cavidad que enfrenta. Los *dos cuadrados* de la microfotografía de arriba delinean las regiones representativas de la mucosa que se muestran con más aumento en las microfotografías de arriba, a la derecha y del centro, a la derecha, respectivamente.

La microfotografía de abajo destaca la índole de las **glándulas endocervicales** *(Gl)*. Estas glándulas son diferentes de las del endometrio porque están muy ramificadas. Secretan hacia el conducto del cuello uterino una sustancia mucoide que sirve para lubricar la vagina.

Exocérvix, útero, ser humano, H-E, 240 ×.

El **exocérvix** está tapizado por un epitelio estratificado plano *(SSEp)*. La unión epitelioconjuntiva muestra un contorno bastante regular, en contraste con el límite irregular que se ve en la vagina. En otros aspectos el epitelio tiene las mismas características generales que el epitelio vaginal. Otra semejanza es que la superficie epitelial del exocérvix sufre cambios cíclicos similares a los de la vagina en respuesta a las hormonas ováricas. La mucosa de esta porción del cuello, al igual que la de la vagina, carece de glándulas.

Zona de transformación, cérvix, útero, ser humano, H-E, 240 ×.

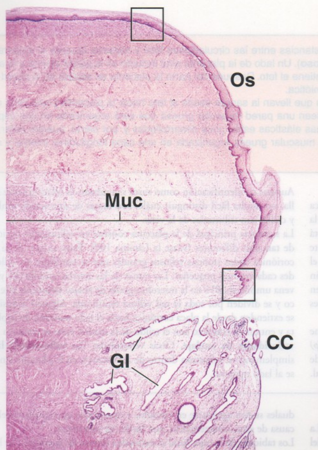
La mucosa del conducto del cuello uterino posee un epitelio simple cilíndrico. A la altura del orificio externo, en la **zona de transformación**, ocurre una transición brusca de **epitelio estratificado plano** *(SSEp)* a **epitelio simple cilíndrico** *(CEp)*. El *cuadrado inferior* de la microfotografía de arriba, a la izquierda, marca este sitio, que se conoce como zona de transición y se muestra aquí con más aumento. Nótese el cambio epitelial súbito en el punto señalado por el *indicador romboidal*, así como también la gran cantidad de linfocitos que hay en esta región.

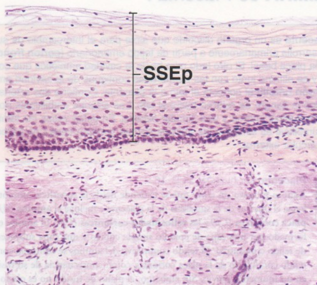
Glándulas endocervicales, cérvix, útero, ser humano, H-E, 500 ×.

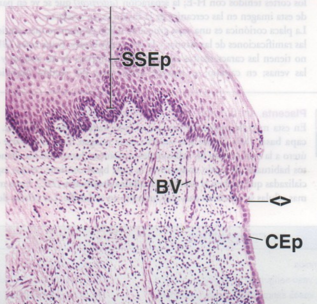
En esta microfotografía se muestran con más aumento porciones de la **glándula endocervical** incluida en el *cuadrado* de la microfotografía de la izquierda. Obsérvense las células epiteliales altas y el citoplasma supranuclear claro, que es un reflejo del contenido de mucina que se disolvió durante la preparación del tejido. El apiñamiento y las distintas formas de los núcleos *(asteriscos)* visibles en la parte superior de una de las glándulas de esta microfotografía son producto del corte tangencial a través de la pared glandular (no es infrecuente que las glándulas endocervicales se distiendan por obstrucción del conducto excretor y formen estructuras quísticas llamadas **quistes de Naboth**).

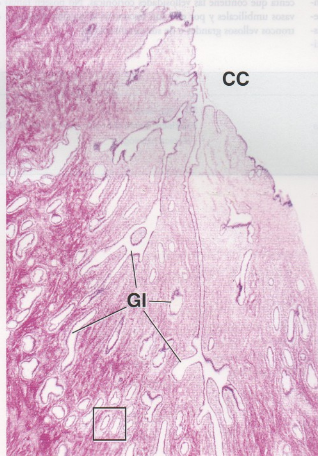
REFERENCIAS

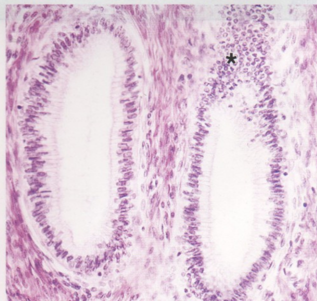
BV, vasos sanguíneos
CC, conducto del cuello del útero
CEp, epitelio simple cilíndrico
Gl, glándulas endocervicales
Muc, mucosa
Os, orificio externo
SSEp, epitelio estratificado plano
asterisco, corte tangencial de la superficie epitelial


Os
Muc
CC
Gl


SSEp


SSEp
BV
CEp


CC
Gl


*

• LÁMINA 99 Placenta I

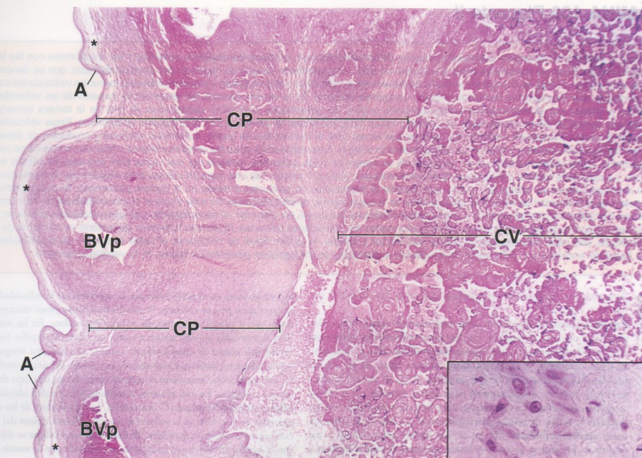
La **placenta** es un órgano discoide que sirve para el intercambio de sustancias entre las circulaciones fetal y materna durante el embarazo. Se desarrolla primariamente a partir de tejido embrionario (**corion frondoso**). Un lado de la placenta está incluido en la pared uterina a la altura de la placa basal. El otro lado mira hacia la cavidad amniótica que contiene el feto. Después del parto la placenta se separa de la pared del útero y se elimina junto con las membranas contiguas de la cavidad amniótica.
El **cordón umbilical** conecta el feto a la placenta. Contiene dos arterias que llevan la sangre desde el feto hacia la placenta y una vena que conduce la sangre de retorno hacia el feto. Las arterias umbilicales poseen una pared muscular gruesa que está organizada en dos capas: una longitudinal interna y una circular externa. En estos vasos las láminas elásticas están poco desarrolladas y, por cierto, pueden faltar. La vena umbilical es similar a las arterias porque también tiene una pared muscular gruesa organizada en una capa longitudinal interna y una capa circular externa.

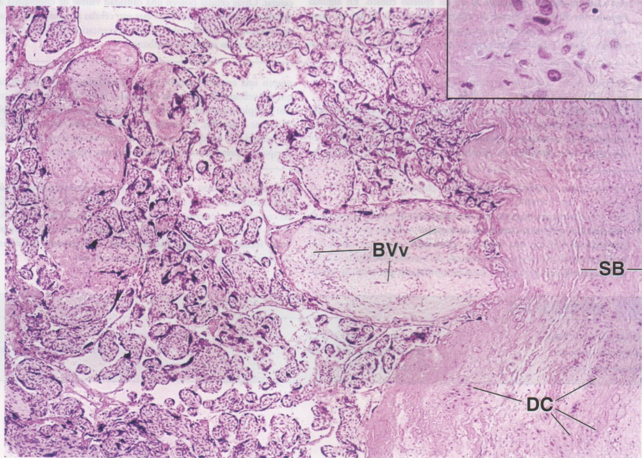
Placenta, ser humano, H-E, 16 ×.
Aquí se muestra un corte que se extiende desde la superficie amniótica hacia el interior de la sustancia de la placenta e incluye el **amnios** *(A)*, la **placa coriónica** *(CP)* y las **vellosidades coriónicas** *(CV)*. El amnios está formado por una capa de epitelio simple cúbico y una capa subyacente de tejido conjuntivo. El tejido conjuntivo del amnios se continúa con el tejido conjuntivo de la placa coriónica como consecuencia de su fusión en un momento previo. Sin embargo, el plano de fusión no es obvio en los cortes teñidos con H-E; la separación *(asteriscos)* que se ve en partes de esta imagen en las cercanías de la fusión es un artefacto.
La placa coriónica es una capa gruesa de tejido conjuntivo que contiene las ramificaciones de las arterias y la vena umbilicales. Estos vasos *(BVp)* no tienen las características estructurales distintivas de las arterias y de las venas; en cambio, se parecen a los vasos del cordón umbilical. Aunque su identificación como vasos sanguíneos es relativamente sencilla, no resulta fácil distinguir cuáles son ramas de una arteria umbilical y cuáles son tributarias de la vena.
La sustancia principal de la placenta consiste en vellosidades coriónicas de tamaños diferentes (véase la Lámina 100). Éstas surgen de la placa coriónica como troncos vellosos grandes que se ramifican en vellosidades cada vez más pequeñas. Las ramas de las arterias umbilicales y de la vena umbilical (*BVv* en la microfotografía de abajo) entran en este tronco y se dividen por toda la red vellosa ramificada. Algunas vellosidades se extienden desde la placa coriónica hacia el lado materno de la placenta y entran en contacto con el tejido de la madre; éstas se conocen como **vellosidades de anclaje**. Otras vellosidades (las **vellosidades libres**) simplemente se arborizan dentro de la sustancia de la placenta sin fijarse al lado materno.

Placenta, ser humano, H-E, 70 ×; detalle 370 ×.
En esta microfotografía se muestra el lado materno de la placenta. La **capa basal** *(SB)* aparece a la derecha de la imagen. Ésta es la parte del útero a la cual se fijan las vellosidades coriónicas. Junto con los elementos habituales de tejido conjuntivo, la capa basal contiene células especializadas que reciben el nombre de **células deciduales** *(DC)*. Estas mismas células se muestran con más aumento en el **detalle**. Las células deciduales suelen agruparse en cúmulos y tienen una apariencia epitelial. A causa de estas características, son fáciles de identificar.
Los tabiques de la capa basal se extienden dentro de la porción de la placenta que contiene las vellosidades coriónicas. No poseen ramas de los vasos umbilicales y por ello con frecuencia se pueden distinguir de los troncos vellosos grandes o de sus ramificaciones.

REFERENCIAS

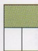
A, amnios
BVp, vaso sanguíneo en la placa coriónica
BVv, vasos sanguíneos en una vellosidad coriónica
CP, placa coriónica
CV, vellosidades coriónicas
DC, células deciduales
SB, capa basal
asterisco, separación que es un artefacto de la técnica histológica


A
CP
BVp
CV
CP
A
BVp


BVv
SB
DC

• LÁMINA 100 Placenta II

Conforme el embrión se desarrolla la actividad invasora del sincitiotrofoblasto erosiona los capilares maternos y los anastomosa con las lagunas trofoblásticas. Éstas se comunican entre sí y forman un solo compartimiento sanguíneo, tapizado por sincitiotrofoblasto, que se denomina espacio intervelloso. Al final de la segunda semana del desarrollo el trofoblasto (citotrofoblasto y sincitiotrofoblasto) forma las vellosidades coriónicas primarias que se proyectan dentro del espacio sanguíneo materno. En la tercera semana del desarrollo la invasión de las vellosidades coriónicas primarias por el mesénquima extraembrionario origina las vellosidades coriónicas secundarias. Al final de la tercera semana el mesénquima central se diferencia en tejido conjuntivo y vasos sanguíneos que se conectan con la circulación embrionaria. Estas vellosidades coriónicas terciarias constituyen unidades funcionales que sirven para el intercambio de gases, sustancias nutritivas y productos de desecho entre las circulaciones materna y fetal sin un contacto directo entre sí. Esta separación entre las sangres materna y fetal se conoce como barrera placentaria. Cada vellosidad terciaria se compone de un centro de tejido conjuntivo rodeado por dos capas bien definidas de células trofoblásticas. La capa más externa corresponde al sincitiotrofoblasto; justo por debajo hay una capa de células citotrofoblásticas. Al comienzo del cuarto mes estas capas se adelgazan mucho para facilitar el intercambio de productos a través de la barrera placentaria. El adelgazamiento de la pared de la vellosidad se debe a la desaparición de la capa interna, el citotrofoblasto. En esta etapa el sincitiotrofoblasto forma numerosos brotes trofoblásticos que se parecen a vellosidades coriónicas primarias; sin embargo, el citotrofoblasto y el tejido conjuntivo proliferan con mucha rapidez dentro de estas estructuras para transformarlas en vellosidades terciarias. Al término la barrera placentaria se compone de sincitiotrofoblasto, una capa citotrofoblástica interna discontinua y escasa, la lámina basal de trofoblasto, el tejido conjuntivo de la vellosidad, la lámina basal del endotelio y el citoplasma de las células endoteliales de los capilares placentarios fetales de la vellosidad terciaria.



Vellosidades coriónicas terciarias, placenta de término, ser humano, H-E, 280 ×.

Esta microfotografía muestra un corte transversal del espacio intervelloso de una placenta al término. Pueden verse **vellosidades coriónicas** *(CV)* de diferentes tamaños y el **espacio intervelloso** *(IS)* a su alrededor. El tejido conjuntivo de las vellosidades contiene ramas de las arterias umbilicales y tributarias de la vena umbilical *(UV)*. El espacio intervelloso suele contener sangre materna (aquí sólo se ven unas pocas células sanguíneas maternas). La capa más externa de cada vellosidad coriónica deriva de la fusión de células citotrofoblásticas. En esta capa, conocida como **sincitiotrofoblasto** *(S)*, no se ven límites intercelulares y sus núcleos se distribuyen de modo bastante uniforme, lo cual le imparte a esta capa un aspecto semejante al de un epitelio cúbico. En algunas regiones los núcleos se reúnen en cúmulos *(puntas de flecha)*; en otros sitios la capa sincitiotrofoblástica parece relativamente desprovista de núcleos *(flechas)*. Estos segmentos del sincitiotrofoblasto pueden estar tan adelgazados en algunos sitios que la superficie de la vellosidad parece que carece de una cubierta. El sincitiotrofoblasto posee microvellosidades que se proyectan dentro del espacio intervelloso. En las muestras bien conservadas pueden aparecer como un ribete en cepillo *(véase el detalle más abajo)*. El citotrofoblasto consiste en una capa irregular de células mononucleadas que está ubicada por debajo del sincitiotrofoblasto. En las placentas inmaduras el citotrofoblasto forma una capa de células casi completa. En esta placenta al término sólo pueden identificarse **células citotrofoblásticas** *(C)* ocasionales. La mayor parte de las células ubicadas en el centro de la vellosidad son fibroblastos típicos del tejido conjuntivo y células endoteliales. El núcleo de estas células se tiñe bien con la hematoxilina pero el citoplasma se confunde con la matriz extracelular. Otras células poseen una cantidad visible de citoplasma alrededor de su núcleo y se considera que son células presentadoras de antígenos placentarias fetales o macrófagos placentarios *(PM)*, históricamente conocidas como células de Hofbauer.



Vellosidades coriónicas secundarias, placenta, ser humano, H-E, 320 ×; detalle 640 ×.

Esta microfotografía muestra las **vellosidades coriónicas secundarias** en la tercera semana del desarrollo embrionario. Estas vellosidades se componen de un **centro** o **núcleo mesenquimático** *(MC)* rodeado por dos capas bien definidas de trofoblasto. Las vellosidades secundarias poseen una cantidad mucho mayor de **células citotrofoblásticas** *(C)* que las vellosidades terciarias maduras y estas células forman una capa casi completa que está ubicada justo por debajo del **sincitiotrofoblasto** *(S)* (véase el **detalle**). El sincitiotrofoblasto no sólo cubre la superficie de las vellosidades coriónicas sino que se extiende en la placa coriónica. En el espacio intervelloso hay células sanguíneas maternas.

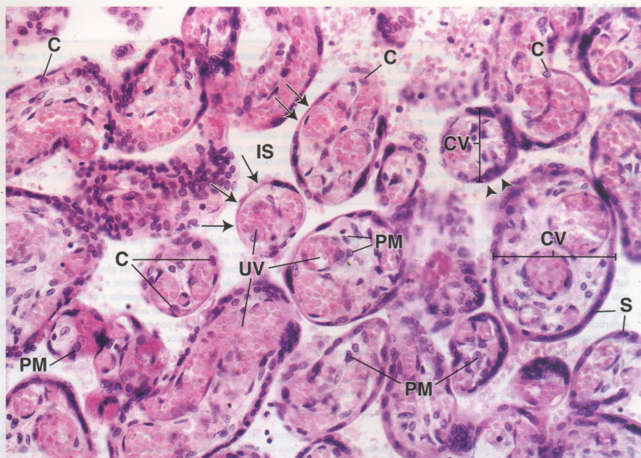


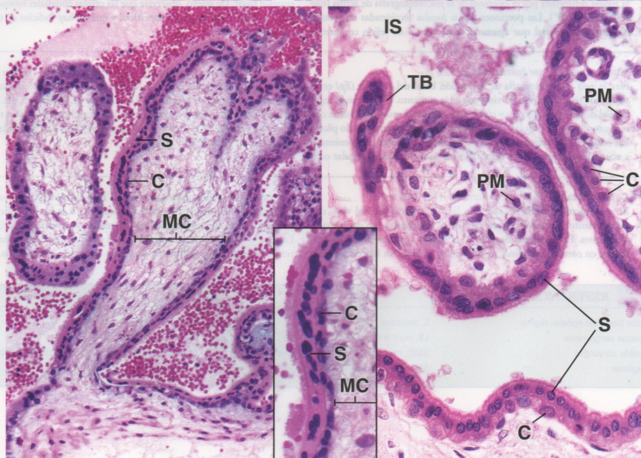
Vellosidades coriónicas terciarias, placenta de la mitad del embarazo, ser humano, H-E, 320 ×.

Esta microfotografía muestra con más aumento un corte transversal de **vellosidades coriónicas terciarias inmaduras** rodeadas por el **espacio intervelloso** *(IS)*. En esta etapa las vellosidades coriónicas crecen por proliferación de su mesénquima central, del sincitiotrofoblasto *(S)* y de las células endoteliales fetales. El sincitiotrofoblasto que rodea la vellosidad coriónica *(centro de la imagen)* forma un **brote trofoblástico** *(TB)* que a continuación será invadido por células del citotrofoblasto *(C)*, tejido conjuntivo y nuevos vasos sanguíneos de desarrollo rápido. Además de los fibroblastos, varias **células presentadoras de antígenos placentarias fetales (macrófagos placentarios)** *(PM)* pueden identificarse por la cantidad de citoplasma que rodea a su núcleo.

REFERENCIAS

C, células del citotrofoblasto
CV, vellosidad coriónica
IS, espacio intervelloso
MC, centro mesenquimático
PM, macrófagos placentarios
S, sincitiotrofoblasto
TB, brote trofoblástico
UV, tributarias de la vena umbilical y ramas de la arteria umbilical


C
C
C
IS
CV
CV
PM
UV
C
S
PM
PM


IS
TB
PM
S
C
MC
C
S
MC
PM
C
S
C

• LÁMINA 101 Vagina

La **vagina** es un tubo fibromuscular que comunica los órganos genitales internos femeninos con el medio externo. La pared de la vagina está compuesta por tres capas: una **mucosa**, una **muscular** y una **adventicia**. El epitelio de la mucosa es estratificado plano no queratinizado y sufre cambios que coinciden con el ciclo ovárico. La cantidad de glucógeno almacenado en las células epiteliales aumenta por la acción de los **estrógenos**, mientras que el ritmo de exfoliación aumenta por la acción de la **progesterona**. El glucógeno liberado por las células exfoliadas es fermentado por los **lactobacilos vaginales**, con lo que se forma ácido láctico que acidifica la superficie mucosa de la vagina e inhibe la colonización por levaduras y bacterias potencialmente dañinas.

La vagina tiene ciertas semejanzas histológicas con la porción proximal del tubo digestivo, pero se distingue por las características siguientes: el epitelio no se queratiniza y, excepto por las capas más profundas, en los cortes de rutina teñidos con H-E las células parecen vacías; la mucosa no tiene glándulas ni muscular de la mucosa y el músculo de la capa muscular es liso y no está bien ordenado. Esto la diferencia de la cavidad bucal, la faringe y el tercio superior del esófago, donde el músculo es estriado. La porción más distal del esófago, que contiene músculo liso, puede distinguirse con facilidad de la vagina porque posee una muscular de la mucosa.

Vagina, ser humano, H-E, 90 ×.
La mucosa de la vagina está formada por un **epitelio estratificado plano** *(Ep)* y una capa de tejido conjuntivo fibroso subyacente *(CT)*, que con frecuencia parece más celular que otros tejidos conjuntivos densos. El límite entre ambos se identifica con facilidad a causa de la tinción más intensa de las células pequeñas muy apiñadas de la capa basal *(B)* del epitelio. Las papilas de tejido conjuntivo se proyectan contra la superficie inferior del epitelio y la empujan, lo cual le imparte al límite epitelioconjuntivo una apariencia irregular. Las papilas pueden cortarse en sentido oblicuo o transversal y en consecuencia pueden aparecer como islotes de tejido conjuntivo *(flechas)* dentro de la porción basal del epitelio. El epitelio es característicamente grueso y aunque en las células superficiales puede haber gránulos de queratohialina, en el epitelio vaginal humano no ocurre queratinización. Así, en todo el espesor del epitelio aparecen núcleos a pesar de que el citoplasma de la mayor parte de las células por encima del estrato basal se ve vacío. Estas células normalmente contienen depósitos extensos de glucógeno que se pierde durante el proceso de fijación, deshidratación e inclusión del tejido. Dentro del *cuadrado* hay una porción del epitelio y de las papilas de tejido conjuntivo que se muestra con más aumento abajo. La capa muscular de la pared vaginal está formada por músculo liso dispuesto en dos capas mal definidas. En general se dice que la capa externa es longitudinal *(SML)* y la capa interna es circular *(SMC)*, pero es más habitual que las fibras se organicen en haces entrelazados. Éstos se hallan rodeados por tejido conjuntivo en el que aparecen muchos vasos sanguíneos *(BV)*.

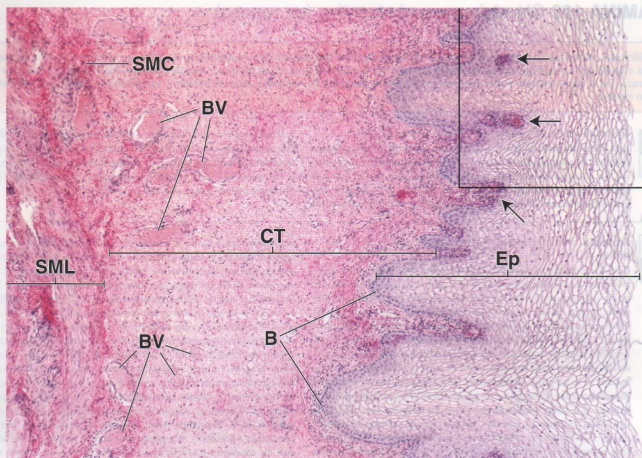
Mucosa, vagina, ser humano, H-E, 110 ×.
Esta imagen corresponde a un aumento mayor del epitelio incluido en la región delimitada por el *cuadrado* de la microfotografía de arriba (que se ha rotado 90°). Las porciones de las papilas seccionadas en sentido oblicuo o transversal que aparecen como islotes de tejido conjuntivo dentro del epitelio son visibles con más claridad aquí *(flechas)*, en algunos casos delimitadas por las células circundantes muy juntas de la capa epitelial basal. De nuevo, obsérvese que las células epiteliales retienen sus núcleos hasta en la capa más superficial y que no hay indicios de queratinización.

Mucosa, vagina, ser humano, H-E, 225 ×.
Ésta es una microfotografía de la porción basal del epitelio *(Ep)* entre papilas de tejido conjuntivo vista con más aumento. Obsérvese la regularidad de las células basales y cómo están ubicadas muy juntas unas con respecto a las otras. Son las células madre del epitelio estratificado plano. Las células hijas derivadas de ellas migran hacia la superficie, comienzan a acumular glucógeno y su disposición es cada vez menos regular conforme ascienden en el epitelio. El tejido conjuntivo muy celular *(CT)* que hay justo debajo de la capa basal del epitelio *(B)* característicamente contiene muchos linfocitos *(L)*. La cantidad de linfocitos varía según la etapa del ciclo ovárico. Los linfocitos invaden el epitelio más o menos en el momento de la menstruación y aparecen junto con las células epiteliales en los extendidos vaginales.

Capa muscular, vagina, ser humano, H-E, 125 ×.
En esta microfotografía del músculo liso de la pared vaginal visto con más aumento se destaca la irregularidad en la organización de los haces musculares. En el margen derecho de la imagen aparece un haz muscular liso en corte longitudinal *(SML)*. Junto a él hay un haz de músculo liso cortado en sentido transversal *(SMC)*. Este último linda con un vaso linfático *(LV)* que aparece en corte longitudinal. A la izquierda del vaso linfático se ve otro haz longitudinal de células musculares lisas *(SML)*. En el vaso se señala una válvula *(Va)*. En el músculo liso circular hay una vena *(V)* de pequeño calibre que está muy cerca del vaso linfático.

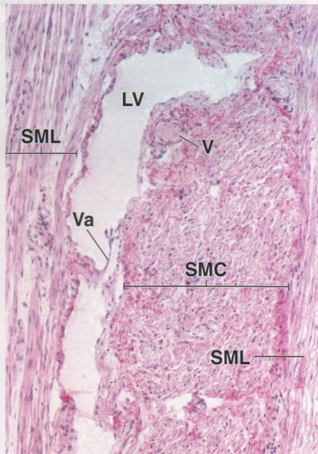
REFERENCIAS

B, capa basal del epitelio vaginal
BV, vasos sanguíneos
CT, tejido conjuntivo
Ep, epitelio
L, linfocitos
LV, vaso linfático
SMC, músculo liso en corte transversal
SML, músculo liso en corte longitudinal
V, vena
Va, válvula en vaso linfático
flechas, islotes (papilas) de tejido conjuntivo en el epitelio


SMC
BV
CT
SML
Ep
B
BV
B


Ep


Ep
B
L
CT
L


LV
SML
V
Va
SMC
SML

• LÁMINA 102 Glándula mamaria inactiva (en reposo)

Las glándulas mamarias son glándulas tubuloalveolares ramificadas que derivan de la epidermis y se ubican en el tejido celular subcutáneo (fascia superficial). En la mujer comienzan su desarrollo en la pubertad pero no alcanzan su estado funcional definitivo hasta después del embarazo. En el varón también sufren cierto desarrollo en la pubertad; sin embargo, éste es limitado y las glándulas suelen permanecer en estado inactivo.

Glándula mamaria, estado inactivo, ser humano, H-E, 80 ×.
Esta microfotografía es de un corte a través de una **glándula mamaria inactiva**. El parénquima es escaso y consiste principalmente en conductos. En el centro del campo se señalan varios conductos *(D)*, cada uno con una luz pequeña. Los conductos están rodeados por un tejido conjuntivo laxo (véase *CT(L)* en la microfotografía de abajo) y en conjunto los conductos y el tejido conjuntivo circundante forman un lobulillo. En esta microfotografía se señalan dos unidades lobulillares de conducto terminal *(TDLU)*. Por fuera de la unidad lobulillar el tejido conjuntivo es más denso *(CT(D))*. Los dos tipos de tejido conjuntivo son fáciles de distinguir incluso con el aumento escaso de esta imagen.

Glándula mamaria, estado inactivo, ser humano, H-E, 200 ×; detalle 400 ×.
Con más aumento se notan detalles adicionales. Para establecer la distinción entre los tejidos conjuntivos laxo y denso conviene tener en cuenta que tanto las características extracelulares como las celulares son diferentes, según puede verse en la microfotografía y en el **detalle**. Obsérvense las fibras de colágeno más gruesas en el tejido conjuntivo denso, a diferencia de las fibras mucho más delgadas del tejido conjuntivo laxo. El tejido conjuntivo laxo contiene muchas más células por unidad de volumen y una variedad mayor de tipos celulares. En la microfotografía se ve un grupo de **linfocitos** *(L)* y con un aumento aún mayor **(detalle)** pueden identificarse los **plasmocitos** *(P)* y los linfocitos individuales *(L)*. Tanto los plasmocitos como los linfocitos son células con una forma redondeada, pero los primeros son de un tamaño mayor y poseen más citoplasma. Además, casi todo el citoplasma de los plasmocitos es basófilo. Los núcleos alargados en las células fusiformes pertenecen a fibroblastos. En cambio, aunque los tipos celulares en el tejido conjuntivo denso también pueden ser diversos, un simple examen de regiones iguales de tejido conjuntivo laxo y denso demostrará que en este último hay muchas menos células. Es característico que el tejido conjuntivo denso contenga gran cantidad de adipocitos *(A)*.

Se considera que las células epiteliales dentro de la unidad lobulillar de la mama en reposo (inactiva) son principalmente parte de los conductos. Habitualmente no hay alvéolos; sin embargo, sus precursores están en la forma de engrosamientos celulares de la pared de los conductos. El epitelio del lobulillo en reposo es cúbico y además hay células mioepiteliales. Un nuevo examen del **detalle** permite comprobar que hay un sitio de engrosamiento epitelial (que probablemente corresponda al precursor de un alvéolo) y **células mioepiteliales** *(M)* en la base del epitelio. Como en cualquier otro lugar, las células mioepiteliales están en el lado epitelial de la membrana basal. Durante el embarazo las glándulas comienzan a proliferar. Éste puede considerarse un proceso doble en el cual los conductos proliferan y los alvéolos se originan a partir de los conductos.

REFERENCIAS

A, adipocitos
CT(D), tejido conjuntivo denso
CT(L), tejido conjuntivo laxo
D, conductos
L, linfocitos
M, células mioepiteliales
P, plasmocitos
TDLU, unidad lobulillar de conducto terminal

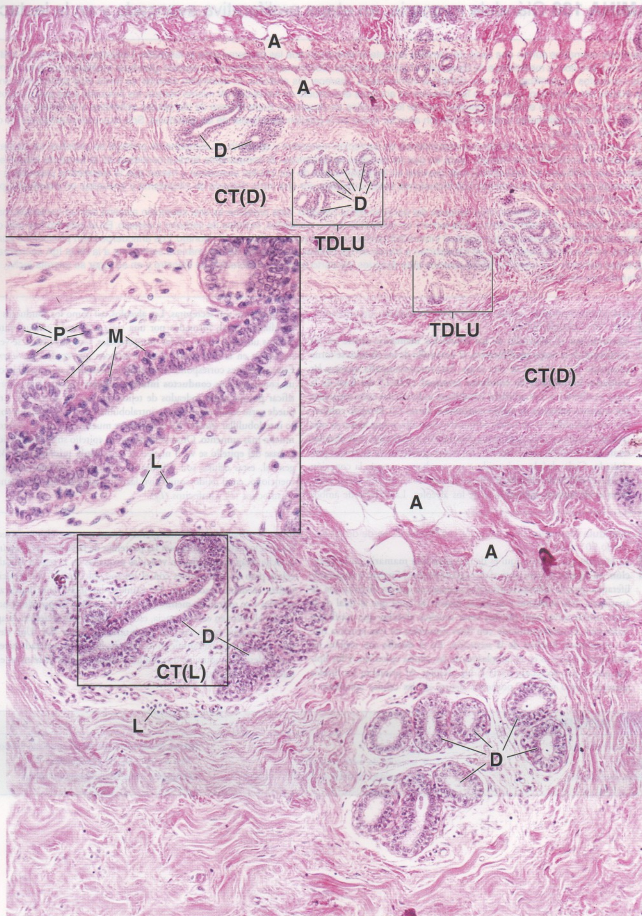

A
A
D
CT(D)
D
TDLU
TDLU
CT(D)
P
M
L
A
A
D
CT(L)
L
D

LÁMINA 103 Glándula mamaria, en etapa proliferativa avanzada y en la lactación

Las glándulas mamarias sufren una serie de cambios durante el embarazo que las preparan para la lactación. Linfocitos y plasmocitos infiltran el tejido conjuntivo laxo a medida que se desarrolla el tejido glandular. Conforme las células de la porción glandular proliferan por división mitótica, los conductos se ramifican y en sus extremos comienzan a aparecer los alvéolos. El desarrollo alveolar se torna muy prominente en las últimas etapas del embarazo, cuando en los alvéolos se acumula el producto de secreción. Al mismo tiempo, los linfocitos y los plasmocitos se tornan más abundantes en el tejido conjuntivo laxo de los lobulillos en desarrollo. Entre la base de las células epiteliales y la lámina basal proliferan las células mioepiteliales tanto en la porción alveolar como en la porción canalicular de las glándulas. Son muy prominentes en los conductos de calibre mayor.

En la producción de la leche participan los mecanismos de secreción merocrino y apocrino. El componente proteico se sintetiza, se concentra y se secreta por exocitosis de la manera típica en que se secretan las proteínas. El componente lipídico comienza en la forma de lípidos en el citoplasma que confluyen en inclusiones más grandes en la región apical de las células alveolares y hacen que la membrana plasmática apical sobresalga dentro de la luz alveolar. Las inclusiones están rodeadas por una capa delgada de citoplasma y envueltas en membrana plasmática al ser liberadas.

La secreción inicial en los primeros días después del parto se llama *calostro*. Esta preleche es una secreción alcalina con un contenido mayor de proteínas, vitamina A, sodio y cloro que la leche y un contenido menor de lípidos, hidratos de carbono y potasio. En el calostro hay una cantidad considerable de anticuerpos que proveen inmunidad pasiva contra muchos antígenos al neonato. Los anticuerpos son producidos por los plasmocitos en la estroma mamaria y se transportan a través de las células glandulares de una manera semejante a la de la IgA secretora en las glándulas salivales y el intestino. Unos cuantos días después del parto termina la secreción de calostro y en su lugar se secreta leche, que tiene abundancia de lípidos.

Glándula mamaria, etapa proliferativa avanzada, ser humano, H-E, 90 ×; detalle 560 ×.

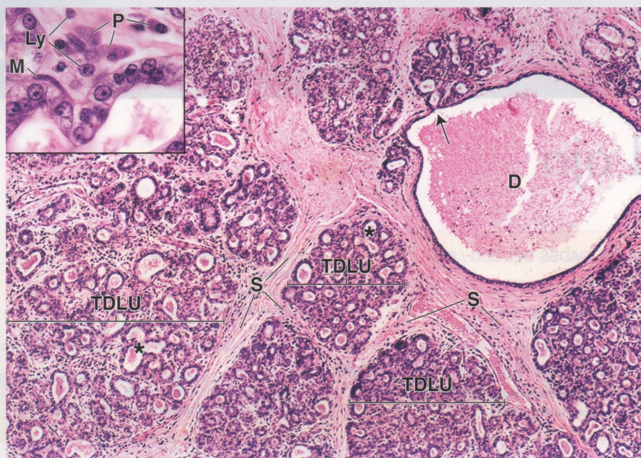
Mientras que el desarrollo de los conductos mamarios ocurre en los comienzos de la **etapa proliferativa**, el desarrollo de los alvéolos se torna conspicuo hacia el final de esta etapa. Esta microfotografía muestra las **unidades lobulillares de conducto terminal** *(TDLU)* del final de la etapa proliferativa. Las unidades lobulillares individuales están separadas por angostos **tabiques de tejido conjuntivo** denso *(S)*. El tejido conjuntivo intralobulillar es un tejido conjuntivo laxo típico que ahora es más celular y contiene principalmente plasmocitos y linfocitos. Los alvéolos están bien desarrollados y muchos contienen producto de secreción precipitado. Cada alvéolo está unido a un conducto, aunque la conexión puede ser difícil de identificar. El epitelio de los conductos intralobulillares es de aspecto semejante al de los alvéolos. Las células de ambos componentes son secretoras. Los alvéolos, así como los conductos intralobulillares, están formados por una capa simple de células epiteliales cúbicas ubicadas sobre células mioepiteliales. Con frecuencia se ve alguna región en la cual varios alvéolos parecen que confluyen *(asteriscos)*. Estas imágenes corresponden a unidades alveolares que desembocan en un conducto. Los **conductos interlobulillares** *(D)* son fáciles de identificar porque están rodeados de tejido conjuntivo denso. En un caso puede verse cómo un conducto intralobulillar desemboca en un conducto interlobulillar *(flecha)*. En el **detalle** se muestra el epitelio secretor con mucho más aumento. Obsérvese que es un epitelio simple cilíndrico. En la base del epitelio se ve el núcleo de una **célula mioepitelial** *(M)*. En general, estas células son difíciles de reconocer. Además, como ya se mencionó, en el tejido conjuntivo laxo del lobulillo hay abundancia de plasmocitos *(P)* y linfocitos *(Ly)*.

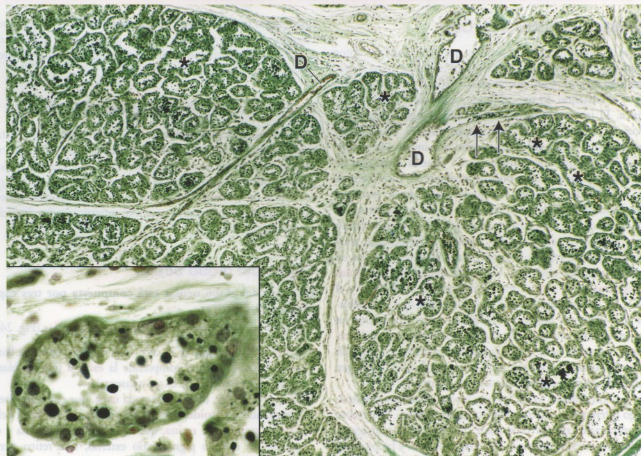
Glándula mamaria, en la lactación, ser humano, verde de metilo-osmio 90 ×; detalle 700 ×.

La muestra que aparece aquí es de una **glándula mamaria en la lactación**. Su aspecto es semejante al de la glándula en el final de la etapa proliferativa, pero la diferencia principal consiste en que los alvéolos son de apariencia más uniforme y su luz es mayor. Al igual que al final de la etapa proliferativa, aquí pueden verse muchos alvéolos que confluyen *(asteriscos)*. El osmio utilizado con fines tintoriales en esta muestra tiñe el componente lipídico de la secreción. En el **detalle** son visibles las inclusiones lipídicas en el citoplasma de las células epiteliales y los lípidos que se han secretado hacia la luz alveolar. Al principio los lípidos aparecen como glóbulos pequeños dentro de las células epiteliales y luego se tornan cada vez más grandes hasta que por último se secretan hacia la luz alveolar junto con las proteínas de la leche. Las proteínas de la leche están contenidas en vesículas pequeñas en la región apical de la célula pero no son visibles con el microscopio óptico. Su secreción se realiza mediante exocitosis. En cambio, las inclusiones lipídicas son grandes y se rodean de membrana celular apical al desprenderse hacia la luz del alvéolo; en consecuencia, este mecanismo de secreción es apocrino. Se señalan varios **conductos interlobulillares** *(D)*. Uno de ellos parece que tiene una ramificación delgada, la cual en realidad corresponde a la desembocadura de un conducto intralobulillar *(flechas)* en el conducto interlobulillar.

REFERENCIAS

D, conducto interlobulillar
Ly, linfocito
M, célula mioepitelial
P, plasmocito
S, tabiques de tejido conjuntivo
TDLU, unidad lobulillar de conducto terminal
flecha, desembocadura de un conducto intralobulillar en un conducto interlobulillar
asteriscos, sitios de confluencia alveolar


P
Ly
M
D
*
TDLU
S
TDLU
S
*
TDLU


D
D
*
*
D
*
*
*
*

capítulo · 24

El ojo

GENERALIDADES DEL OJO

El **ojo** es un órgano sensorial complejo que actúa como receptor del aparato de la visión. En muchos aspectos es similar a una cámara digital. Del mismo modo que el sistema óptico de una cámara, la córnea y el cristalino del ojo capturan y enfocan la luz en forma automática. El iris también ajusta automáticamente el ojo a las diferencias de iluminación de los campos visuales. En muchos aspectos el sistema óptico del ojo es mucho más intrincado y complejo que una cámara. Por ejemplo, el ojo tiene la capacidad de seguir el desplazamiento de los objetos mediante los movimientos oculares coordinados. Además, el ojo también puede proteger, mantener, autorreparar y limpiar su sistema óptico transparente. El detector luminoso en una cámara digital, que se conoce como *dispositivo acoplado a cargas* (CCD), consiste en fotodiodos muy juntos que capturan, reúnen y convierten la imagen luminosa en una serie de impulsos eléctricos. De modo semejante, las **células fotorreceptoras** de la **retina** del ojo detectan la intensidad y el color de la luz (longitudes de onda de la luz visible que son reflejadas por los diferentes objetos) y codifican estos parámetros en impulsos eléctricos para su transmisión al cerebro a través del **nervio óptico**. La retina tiene otras capacidades además de las de un CCD. Puede extraer y modificar impulsos específicos de la imagen visual antes de enviarlos al sistema nervioso central (SNC).

Dado que son órganos pares, los ojos envían al cerebro dos imágenes algo diferentes y superpuestas (campos visuales). El cerebro puede compararse con un ordenador que procesa las imágenes levemente diferentes de cada ojo, las separa en capas y las proyecta a la corteza visual primaria ubicada en los lóbulos occipitales. Mecanismos nerviosos complejos coordinan los movimientos oculares y nos permiten percibir profundidad y distancia para lograr una imagen tridimensional. Por consiguiente, la forma en que percibimos el mundo que nos rodea en gran medida depende de los impulsos procesados dentro de la retina y del análisis y la interpretación de estos impulsos por el SNC.

ESTRUCTURA GENERAL DEL OJO

El globo ocular mide alrededor de 25 mm de diámetro. Está sostenido dentro de la cavidad orbitaria ósea por seis músculos extrínsecos que controlan su movimiento. Una capa gruesa de tejido adiposo lo rodea parcialmente y lo amortigua durante sus movimientos dentro de la órbita. Los músculos extraoculares están coordinados de manera que los ojos se muevan simétricamente alrededor de sus propios ejes centrales.

Capas del globo ocular

La pared del globo ocular está compuesta por tres capas o túnicas concéntricas.

El globo ocular posee **tres cubiertas estructurales** (Fig. 24.1):

- **Túnica fibrosa**, que es la capa más externa, también llamada **esclerocórnea** porque comprende la **esclera** (que es blanca y opaca) y la **córnea** (que es transparente).
- **Túnica vascular**, también llamada **úvea**, que es la capa media y comprende la **coroides** y la estroma del **cuerpo ciliar** y del **iris**.
- **Túnica nerviosa** o **retina**, que es la capa más interna y comprende un epitelio pigmentario externo, una retina nerviosa interna y el epitelio del cuerpo ciliar y del iris. La retina nerviosa está en continuidad con el sistema nervioso central a través del **nervio óptico**.

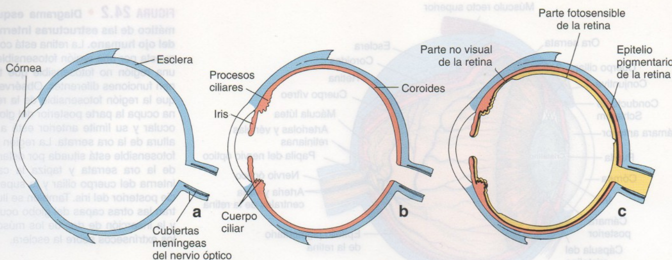


FIGURA 24.1 • **Diagrama esquemático de las túnicas del globo ocular.** La pared del globo ocular está organizada en tres capas concéntricas separadas: **a)** una externa de sostén, llamada esclerocórnea o túnica fibrosa (en *celeste* y *blanco*); **b)** una intermedia llamada úvea o túnica vascular (en *rosado*) y **c)** una interna fotosensible, que es la retina o túnica nerviosa (en *amarillo*).

La túnica fibrosa consiste en la córnea transparente y la esclera blanca y opaca.

La **córnea** ocupa el sexto anterior del globo ocular (Fig. 24.1a). En esta región, que puede compararse con una ventana, la superficie del ojo describe una prominencia o convexidad. La córnea está en continuidad con la **esclera** (*gr. skleros*, duro). La esclera está compuesta por tejido conjuntivo denso que provee puntos de fijación para los músculos extrínsecos del ojo. **Constituye el "blanco" del ojo, cuyo tinte es más bien azulado en los niños por su delgadez y amarillento en los ancianos por la acumulación de lipofuscina en sus células de la estroma.** La túnica fibrosa rodea las dos túnicas más internas excepto donde es perforada por el nervio óptico.

La úvea consiste principalmente en la coroides, la capa vascular que provee las sustancias nutritivas a la retina.

Los vasos sanguíneos y el pigmento melánico le imparten a la **coroides** un intenso color pardo oscuro. El pigmento absorbe la luz reflejada y dispersada para reducir al mínimo el brillo dentro del globo ocular. La coroides contiene muchos plexos venosos y estratos de capilares y está adherida con firmeza a la retina (Fig. 24.1b). El borde anterior de la úvea continúa hacia adelante, donde forma la estroma del **cuerpo ciliar** y del **iris**.

El **cuerpo ciliar** es un engrosamiento anular del extremo anterior de la úvea que se extiende hacia el interior del ojo a la altura del límite esclerocorneal. Dentro del cuerpo ciliar está el **músculo ciliar**, que consiste en fibras musculares lisas que tienen a su cargo la **acomodación del cristalino**. La contracción del músculo ciliar cambia la forma del cristalino para permitir que los rayos luminosos provenientes de distancias diferentes tengan su foco sobre la retina.

El **iris** es un diafragma contráctil que se extiende sobre la superficie anterior del cristalino. También contiene músculo liso y células con pigmento (melanina) dispersas en el tejido conjuntivo. El orificio circular central del iris se llama **pupila**. Aparece negra porque lo que se ve a través del cristalino es la región posterior del ojo, que está muy pigmentada. En el proceso de **adaptación**, la pupila cambia de tamaño con el fin de controlar la cantidad de luz que atraviesa el cristalino para alcanzar la retina.

La retina tiene dos componentes: la retina nerviosa y el epitelio pigmentario.

La **retina** es una capa fina y delicada (Fig. 24.1c) que tiene dos componentes:

- **Retina nerviosa**, que es la capa interna que contiene los receptores fotosensibles y redes neuronales complejas.
- **Epitelio pigmentario de la retina (EPR)**, que es la capa externa compuesta por un epitelio simple cúbico cuyas células poseen melanina.

Por fuera, la retina está apoyada sobre la coroides; por dentro está asociada con el cuerpo vítreo. La retina nerviosa está compuesta sobre todo por **células fotorreceptoras** (llamadas **conos** y **bastones** de la retina) e interneuronas. La información visual codificada por los conos y los bastones se envía al cerebro en la forma de impulsos transmitidos por el nervio óptico.

Compartimientos intraoculares

Las capas del globo ocular y el cristalino forman los límites de las tres cámaras del ojo.

Las cámaras del ojo son las siguientes:

- **Cámara anterior**, el espacio que hay entre la córnea y el iris.
- **Cámara posterior**, el espacio que hay entre la superficie posterior del iris y la superficie anterior del cristalino.
- **Cámara vítrea**, el espacio que hay entre la superficie posterior del cristalino y la retina nerviosa (Fig. 24.2). La córnea, las cámaras anterior y posterior y su contenido constituyen el segmento anterior del ojo; la cámara vítrea, la retina visual, el EPR, la parte posterior de la esclera y la úvea constituyen el segmento posterior.

Los medios ópticos de difracción modifican el trayecto de los rayos luminosos para enfocarlos sobre la retina.

Conforme atraviesan los componentes del globo ocular, los rayos luminosos se refractan. La refracción enfoca estos rayos sobre las células fotorreceptoras de la retina. Cuatro componentes transparentes del globo ocular, los llamados **medios ópticos de difracción**

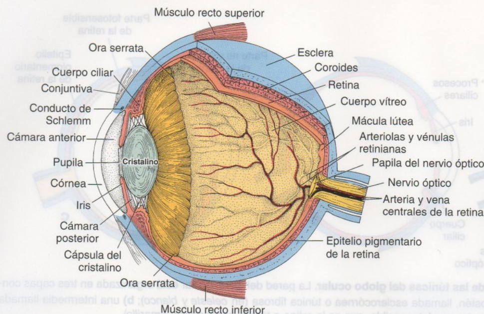


FIGURA 24.2 • **Diagrama esquemático de las estructuras internas del ojo humano.** La retina está compuesta por una región fotosensible y una región no fotosensible que tienen funciones diferentes. Obsérvese que la región fotosensible de la retina ocupa la parte posterior del globo ocular y su límite anterior está a la altura de la ora serrata. La región no fotosensible está situada por delante de la ora serrata y tapiza la cara interna del cuerpo ciliar y la superficie posterior del iris. También se ilustran las otras capas del globo ocular y la inserción de dos de los músculos extrínsecos sobre la esclera.

(o aparato dióptrico), modifican el trayecto de los rayos luminosos:

- **Córnea**, la "ventana" en la superficie anterior del ojo.
- **Humor acuoso**, el líquido que hay en las cámaras anterior y posterior.
- **Cristalino**, una estructura biconvexa transparente suspendida de la superficie interna del cuerpo ciliar por un anillo de fibras radiales llamado **zónula de Zinn**.
- **Cuerpo vítreo**, compuesto por una sustancia gelatinosa transparente que llena la cámara vítrea. Actúa como un "amortiguador" que protege la frágil retina durante los movimientos oculares rápidos y contribuye a mantener la forma del ojo. Casi el 99% consiste en agua pero contiene proteínas solubles, hialuronano, glucoproteínas, fibrillas colágenas muy dispersas y vestigios de otras proteínas insolubles. El componente líquido del cuerpo vítreo se denomina **humor vítreo**.

La **córnea** es el elemento refráctil principal del ojo. Su índice de refracción es 1,376 (el del aire es 1,0). El segundo en importancia, en lo que se refiere a la refracción de los rayos luminosos, es el cristalino. A causa de su elasticidad, la forma del **cristalino** puede sufrir cambios leves en respuesta a la tensión del músculo ciliar. Estos cambios son importantes en la **acomodación** para el enfoque adecuado de los objetos cercanos. El humor acuoso y el cuerpo vítreo sólo desempeñan papeles menores en la refracción. Sin embargo, el humor acuoso tiene la función importante de proveer las sustancias nutritivas a dos estructuras avasculares: el cristalino y la córnea. Además de transmitir la luz, el cuerpo vítreo contribuye a mantener la posición del cristalino y ayuda a conservar la retina nerviosa en contacto con el EPR.

Desarrollo embrionario del ojo

Para comprender las relaciones estructurales y funcionales poco habituales que tiene el ojo es útil estudiar cómo se forma en el embrión.

Los tejidos oculares derivan del neuroectodermo, del ectodermo de revestimiento y del mesodermo.

En el día 22 del desarrollo humano la primera manifestación de lo que serán los **ojos** aparece como depresiones poco profundas, los llamados **surcos ópticos**, en los pliegues neurales a la altura del extremo craneal del embrión. Cuando el tubo neural se cierra, estos surcos pares se evaginan para formar las **vesículas ópticas** (Fig. 24.3a). A medida que cada vesícula óptica crece lateralmente, la conexión con el prosencéfalo (cerebro anterior) se adelgaza y constituye el pedículo óptico, mientras que el ectodermo de revestimiento suprayacente aumenta de espesor para formar la **placoda del cristalino**. A estos acontecimientos le sigue la invaginación concomitante de las vesículas ópticas y las placodas del cristalino. La invaginación de la vesícula óptica determina que aparezca una estructura de dos capas con forma de copa llamada **cúpula óptica** (Fig. 24.3b). La capa interna se convierte en la retina nerviosa, mientras que la capa externa da origen al epitelio pigmentario (EPR).

La invaginación de la región central de cada placoda del cristalino produce las **vesículas del cristalino**. En la quinta semana del desarrollo la vesícula del cristalino se separa del ectodermo de revestimiento y queda ubicada en la boca de la cúpula óptica. Después de que la vesícula del cristalino se desprende del ectodermo superficial, este mismo sitio vuelve a aumentar de espesor para formar el epitelio anterior de la córnea. Luego, células mesenquimáticas de la periferia dan origen a la estroma y al epitelio posterior de la córnea.

A lo largo de la superficie inferior de cada cúpula y pedículo ópticos se desarrolla un surco que contiene vasos sanguíneos derivados del mesénquima. Este surco, conocido como **fisura coroidea**, permite que la arteria hialoidea se introduzca en el ojo e irrigue, a través de sus ramas, la cámara interna de la cúpula óptica, la vesícula del cristalino y el mesénquima local. La sangre desoxigenada abandona estas estructuras por medio de la vena hialoidea. Las porciones distales de los vasos hialoideos se degeneran pero los segmentos proximales perduran como **arteria** y **vena centrales de la retina**. Al final de la séptima semana, los bordes de la fisura coroidea se fusionan y sobre la vesícula del cristalino se forma un orificio redondeado, la futura pupila.

La **capa externa de la cúpula óptica** forma un epitelio monoestratificado de células pigmentadas (Fig. 24.3c). La pigmentación comienza hacia el final de la quinta semana. La **capa interna** sufre una diferenciación compleja que la transforma en las nueve capas

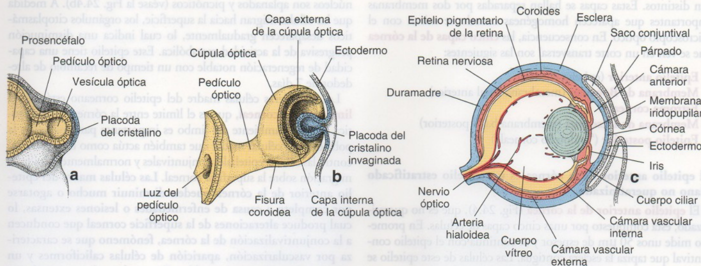


FIGURA 24.3 • **Dibujos esquemáticos que ilustran el desarrollo embrionario del globo ocular. a.** Prosencéfalo y vesícula óptica en desarrollo en un embrión de 4 mm. **b.** Cúpula óptica bilaminar y vesícula del cristalino en proceso de invaginación en un embrión de 7,5 mm. El pedículo óptico une el ojo en desarrollo al cerebro. **c.** Ojo en un feto de 15 semanas. Ya han aparecido todas las túnicas oculares y la arteria hialoidea atraviesa el cuerpo vítreo desde el disco óptico hasta la superficie posterior del cristalino (Mann IC. The Development of the Human Eye. New York: Grune & Stratton; 1974. Modificado).

de la retina nerviosa. Ya en el séptimo mes hay células fotorreceptoras (conos y bastones), así como células bipolares, amacrinas y ganglionares y fibras nerviosas. La depresión macular comienza a desarrollarse durante el octavo mes y no se completa hasta 6 meses después del nacimiento.

Durante el tercer mes, el crecimiento de la cúpula óptica origina el cuerpo ciliar y el futuro iris, que posee un epitelio biestratificado por delante del cristalino. El mesodermo que está por fuera de esta región se convierte en la estroma del cuerpo ciliar y del iris. Ambas capas epiteliales del iris se pigmentan, a diferencia de lo que ocurre con el cuerpo ciliar, en el cual sólo la capa externa está pigmentada. En las personas de piel muy blanca no suele haber pigmento al nacer, de manera que en ese momento el iris aparece de un color azul claro. Los músculos esfínter de la pupila y dilatador de la pupila se desarrollan durante el sexto mes como derivados del neuroectodermo de la capa externa de la cúpula óptica.

En el Cuadro 24.1 se reseñan los orígenes embrionarios de las estructuras oculares individuales.

■ ESTRUCTURA MICROSCÓPICA DEL OJO

Túnica fibrosa (esclerocórnea)

La córnea está compuesta por cinco estratos: tres capas celulares y dos capas no celulares.

La **córnea** transparente (véanse las Figs. 24.1 y 24.2) tiene sólo 0,5 mm de espesor en su centro y alrededor de 1 mm en su periferia. Está compuesta por tres capas celulares que son de aspecto y ori-

CUADRO 24.1 Origen embrionario de las estructuras oculares individuales

Origen	Derivados
Ectodermo de revestimiento	Cristalino Epitelio anterior de la córnea, conjuntiva y glándula lagrimal con su sistema de drenaje
Neuroectodermo	Cuerpo vítreo (derivado en parte del neuroectodermo de la cúpula óptica y en parte del mesénquima) Epitelio de la retina, del iris y del cuerpo ciliar Músculos esfínter de la pupila y dilatador de la pupila Nervio óptico
Mesodermo	Esclera Estroma de la córnea, del cuerpo ciliar, del iris y de la coroides Músculos extrínsecos del ojo Párpados (excepto la epidermis y la conjuntiva) Sistema hialoideo (la mayor parte del cual se degenera antes del nacimiento) Cubiertas del nervio óptico Tejido conjuntivo y vasos sanguíneos del ojo, órbita ósea y cuerpo vítreo

gen distintos. Estas capas se hallan separadas por dos membranas importantes que aparecen homogéneas cuando se miran con el microscopio óptico. En consecuencia, las **cinco capas de la córnea** que se ven en un corte transversal son las siguientes:

- **Epitelio anterior** (epitelio corneal)
- **Membrana de Bowman** (membrana basal anterior)
- **Estroma corneal**
- **Membrana de Descemet** (membrana basal posterior)
- **Epitelio posterior** ("endotelio corneal")

El epitelio anterior de la córnea es un epitelio estratificado plano no queratinizado.

El **epitelio anterior de la córnea** (Fig. 24.4), que es no queratinizado, está compuesto por unas cinco capas de células. En promedio mide unos 50 µm de espesor y se continúa con el epitelio conjuntival que tapiza la esclera contigua. Las células de este epitelio se adhieren entre sí por medio de desmosomas que están en cortas prolongaciones interdigitadas. Al igual que en otros epitelios estratificados, como el de la piel, las células proliferan desde un estrato basal y se aplanan conforme alcanzan la superficie libre. Las células basales son cilíndricas bajas con núcleos redondeados u ovoides; las células superficiales adquieren una forma discoide o escamosa y sus núcleos son aplanados y picnóticos (véase la Fig. 24.4b). A medida que las células migran hacia la superficie, los orgánulos citoplasmáticos desaparecen gradualmente, lo cual indica una disminución progresiva de la actividad metabólica. Este epitelio tiene una capacidad de regeneración notable con un tiempo de recambio de alrededor de 7 días.

Las verdaderas células madre del epitelio corneano están en el **limbo esclerocorneal**, que es el límite entre la córnea y la esclerótica. El microambiente del limbo es importante para mantener la población de células madre que también actúa como una "barrera" contra las células epiteliales conjuntivales y normalmente impide su migración sobre la superficie corneal. **Las células madre del epitelio anterior de la córnea pueden disminuir mucho o agotarse por completo a causa de enfermedades o lesiones extensas, lo cual produce alteraciones de la superficie corneal que conducen a la conjuntivalización de la córnea, fenómeno que se caracteriza por vascularización, aparición de células caliciformes y un epitelio irregular e inestable. Estas alteraciones producen molestias oculares y disminución de la visión. Las lesiones menores de la superficie corneal curan con rapidez por inducción de la proliferación de las células madre y su migración desde el limbo esclerocorneal para reparar el daño.**

La gran cantidad de terminaciones nerviosas libres en el epitelio

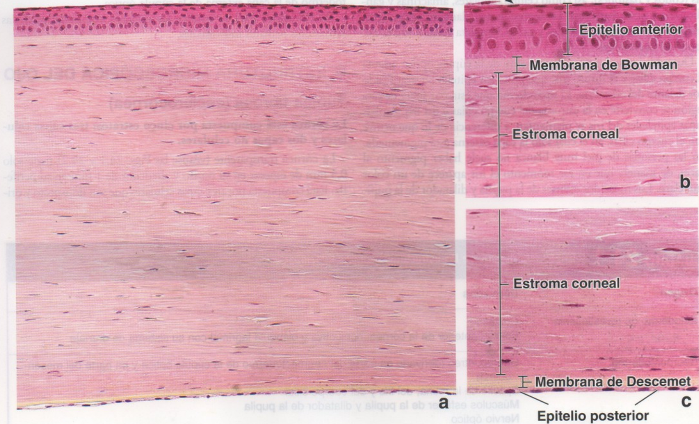


FIGURA 24.4 • **Microfotografía de la córnea. a.** En esta microfotografía de un corte a través de todo el espesor de la córnea se ve la estroma y las dos superficies cubiertas por tipos diferentes de epitelios. La estroma corneal no contiene vasos sanguíneos ni linfáticos. 140 ×. **b.** Más aumento de la superficie anterior de la córnea con el que se ve la estroma cubierta por un epitelio estratificado plano (epitelio anterior de la córnea). Las células basales apoyadas sobre la membrana de Bowman, una capa condensada homogénea de estroma corneal, son cilíndricas bajas en contraste con las células superficiales aplanadas. Obsérvese que una de las células superficiales está en proceso de exfoliación (*flecha*). 280 ×. **c.** Microfotografía con más aumento de la superficie posterior de la córnea cubierta por un epitelio simple plano (epitelio posterior de la córnea). Estas células epiteliales están en contacto directo con el humor acuoso de la cámara anterior del ojo. Obsérvese la lámina basal muy gruesa (membrana de Descemet) de las células del epitelio posterior de la córnea. 280 ×.

anterior de la córnea lo tornan muy sensible al tacto. La estimulación de estos nervios (p. ej., por cuerpos extraños pequeños) produce parpadeo, epífora (secreción lagrimal) y a veces dolor intenso. Las microvellosidades de las células epiteliales superficiales ayudan a retener una película humectante formada por secreción lagrimal sobre toda la superficie de la córnea. Si se reseca, la córnea puede ulcerarse.

El DNA de las células epiteliales de la córnea está protegido de la luz UV nociva por la acción de la ferritina nuclear.

A pesar de la exposición constante del epitelio anterior de la córnea a la luz UV, el cáncer de este tejido es muy infrecuente. A diferencia de la epidermis, que también está expuesta a la radiación ultravioleta, en el epitelio corneal no hay melanina como mecanismo de defensa. La presencia de melanina en la córnea disminuiría la transmisión de la luz. En cambio, no hace mucho que se ha demostrado que los núcleos de las células epiteliales corneales contienen **ferritina**, una proteína que almacena hierro. **Estudios experimentales con córneas de aves han permitido comprobar que la ferritina nuclear protege el DNA de las células epiteliales de la lesión por radicales libres causada por la exposición a la luz UV.**

La membrana de Bowman es una capa de aspecto homogéneo sobre la que está apoyado el epitelio anterior de la córnea.

La **membrana de Bowman** (membrana basal anterior) es una lámina homogénea, apenas fibrilar, que mide unos 8 a 10 µm de espesor. Está situada entre el epitelio anterior de la córnea y la estroma conjuntiva subyacente y termina bruscamente a la altura del limbo esclerocorneal. Las fibrillas colágenas de la membrana de Bowman tienen un diámetro de unos 18 nm y su orientación es al azar. **La membrana de Bowman le imparte cierta resistencia a la córnea, pero lo más importante es que actúa como una barrera contra la diseminación de las infecciones. No se regenera; por consiguiente, cuando sufre lesión se forma una cicatriz opaca que puede alterar la visión. Además, las alteraciones de la membrana de Bowman están asociadas con erosiones corneales recidivantes.**

La estroma corneal constituye el 90% de todo el espesor de la córnea.

La **estroma corneal**, también llamada **sustancia propia** de la córnea, está compuesta por alrededor de 60 laminillas delgadas. Cada laminilla consiste en haces paralelos de fibrillas colágenas. Entre las laminillas hay capas casi completas de fibroblastos aplanados y finos. Las fibrillas miden aproximadamente 23 nm de diámetro y hasta 1 cm de longitud. En cada laminilla las fibras colágenas están dispuestas más o menos perpendiculares a las de las laminillas contiguas (Fig. 24.5). La sustancia fundamental contiene los **proteoglucanos corneales** (lumicano), que están formados por glucosaminoglucanos sulfatados (sobre todo queratán sulfato y condroitín sulfato) unidos de manera covalente a proteínas (decorina). El lumicano regula el armado normal de las fibrillas colágenas en la córnea y es decisivo para el desarrollo de una matriz colágena muy bien organizada.

Se cree que el espaciamiento uniforme de las fibrillas colágenas y de las laminillas, así como la **distribución ortogonal** de las laminillas (alternancia de la dirección de las fibrillas en las capas sucesivas), es la causa de la transparencia de la córnea. Los proteoglucanos (lumicano), junto con el colágeno tipo V, regulan el diámetro y el espaciamiento precisos de las fibrillas colágenas. **La tumefacción corneal luego de una lesión del epitelio anterior o del epitelio posterior altera esta distribución ortogonal normal y conduce a la disminución de la transparencia o a la opacidad de la córnea. Durante el proceso de curación que sigue a una lesión de la córnea se comprueba un aumento de la expresión del lumicano.**



FIGURA 24.5 • Microfotografía electrónica de la estroma corneal. Esta microfotografía electrónica muestra partes de tres laminillas y una porción de un fibroblasto corneal (*CF*) entre dos de ellas. Obsérvese que las fibras colágenas de las laminillas contiguas están orientadas perpendiculares entre sí. 16.700 ×.

La córnea normal carece de vasos sanguíneos y de pigmento. En las respuestas inflamatorias que involucran la córnea, grandes cantidades de leucocitos neutrófilos y linfocitos migran desde los vasos sanguíneos del limbo esclerocorneal y penetran entre las laminillas de la estroma.

La membrana de Descemet es una lámina basal muy gruesa.

La **membrana de Descemet** (membrana basal posterior) es la lámina basal de las células del epitelio posterior de la córnea (endotelio corneal). Es intensamente PAS (ácido peryódico-reactivo de Schiff) positiva y su espesor puede alcanzar los 10 µm. Esta capa acelular de la córnea tiene el aspecto de un fieltro y consiste en una red entretejida de fibras y poros. La membrana de Descemet separa el epitelio posterior de la córnea de la estroma corneal contigua. **A diferencia de la membrana de Bowman, la membrana de Descemet se regenera con rapidez después de su lesión. Se produce en forma continua y sufre un engrosamiento paulatino conforme pasan los años.**

Esta membrana se extiende periféricamente por debajo de la esclera en la forma de una malla conocida como **ligamento pectíneo** o **pectinado**. Las bandeletas que parten de este ligamento se insertan en el músculo ciliar y en la esclera y contribuirían a mantener la curvatura normal de la córnea al ejercer tensión sobre la membrana de Descemet.

El epitelio posterior de la córnea permite el intercambio metabólico entre la córnea y el humor acuoso.

El **epitelio posterior de la córnea** consiste en una capa simple de células aplanadas que tapiza la superficie corneal que limita la cámara anterior del ojo (véase la Fig. 24.4). Las células están unidas por *zonulae adherentes* bien desarrolladas, *zonulae occludentes* relativamente permeables y desmosomas. Casi todos los intercambios metabólicos de la córnea ocurren a través de este epitelio. Las células del epitelio posterior de la córnea poseen mitocondrias y vesículas abundantes y un retículo endoplasmático rugoso (RER) y un aparato de Golgi extensos. Tienen actividad endocítica y realizan transporte activo. En la membrana plasmática lateral hay ATPasa de Na^+/K^+.

La transparencia de la córnea necesita una regulación precisa del contenido de agua de la estroma. **El daño físico o metabólico de este epitelio conduce a la tumefacción rápida de la estroma corneal y, si la lesión es grave, a la opacidad de la córnea. A la restauración de la integridad epitelial suele seguirle la destumefacción, aunque las córneas pueden edematizarse más allá de su capacidad de autorreparación. Estas tumefacciones o edemas pueden producir opacidades focales permanentes causadas por la aglomeración de las fibrillas colágenas en la córnea edematizada. Los glucosaminoglucanos sulfatados esenciales que normalmente separan las fibras colágenas corneales desaparecen de la córnea tumefacta.**

El epitelio posterior de la córnea humana tiene una capacidad de proliferación limitada. Cuando el epitelio está muy dañado, la única reparación posible consiste en el trasplante de una córnea de un donante. Estudios recientes indican que la periferia de la córnea constituye una zona de regeneración de las células del epitelio posterior. Sin embargo, poco después de trasplantada una córnea, las células del epitelio posterior sufren inhibición por contacto al exponerse a la matriz extracelular de la membrana de Descemet. Este hallazgo de factores inhibidores situados en la membrana de Descemet que impiden la proliferación de las células epiteliales ha concentrado la investigación corneal actual en la inversión o la prevención de esta inhibición con factores de crecimiento exógenos.

La esclera es una capa opaca que está compuesta principalmente por tejido conjuntivo denso.

La **esclera** es una capa fibrosa gruesa que contiene haces colágenos aplanados que transcurren en varias direcciones y en planos paralelos a su superficie. Tanto los haces colágenos como las fibrillas que los componen son de diámetro y disposición irregular. Dispersas entre los haces de colágeno hay redes finas de fibras elásticas y una cantidad moderada de sustancia fundamental. Entre estas fibras hay fibroblastos entremezclados (Lámina 107, p. 926).

La opacidad de la esclera, al igual que la de otros tejidos conjuntivos densos, es causada sobre todo por la irregularidad de su estructura. La esclera está perforada por vasos sanguíneos, nervios y el nervio óptico (véase la Fig. 24.2). Su espesor es de 1 mm en la parte posterior, de 0,3 a 0,4 mm en el ecuador y de 0,7 mm a la altura del margen o limbo esclerocorneal.

La esclera se divide en las siguientes tres capas de límites poco definidos:

- **Lámina epiescleral (epiesclera)**, que es la capa externa de tejido conjuntivo laxo contigua al tejido adiposo periorbitario.
- **Sustancia propia**, **esclera propiamente dicha** o **cápsula de Tenon**, que es la fascia conjuntiva que reviste el globo ocular y está compuesta por una red densa de fibras colágenas gruesas.
- **Lámina supracoroidea (lámina fusca)**, que corresponde a la superficie interna de la esclera, está situada junto a la coroides y contiene fibras colágenas más delgadas y fibras elásticas, así como también fibroblastos, melanocitos, macrófagos y otras células del tejido conjuntivo.

Además, el **espacio epiescleral (espacio de Tenon)** está ubicado entre la lámina epiescleral y la sustancia propia de la esclera. Este espacio y el tejido adiposo periorbitario circundante permiten que el globo ocular rote libremente dentro de la órbita. Los tendones de los músculos extrínsecos del ojo se insertan en la sustancia propia de la esclera.

El limbo esclerocorneal es la zona de transición entre la córnea y la esclera.

En el **límite entre la córnea y la esclera** (Fig. 24.6 y Lámina 107, p. 926), la membrana de Bowman termina de manera súbita. El epitelio suprayacente en este sitio aumenta de espesor desde las 5 capas de la córnea hasta las 10 o 12 capas de la conjuntiva. La superficie del limbo está compuesta por dos tipos bien definidos de células epiteliales: un tipo es el de las células conjuntivales y el otro el de las células del epitelio anterior de la córnea.

En este límite las lamillas corneales se tornan menos regulares a medida que se mezclan con los haces oblicuos de fibras colágenas de la esclera. Aquí también ocurre una transición brusca entre la córnea avascular y la esclera muy vascularizada.

La región del limbo, específicamente el **ángulo iridocorneal**, contiene el aparato de drenaje del humor acuoso (Fig. 24.7). En la capa de estroma, varios canales revestidos de endotelio, que en conjunto se denominan **malla trabecular** (o **espacios de Fontana**), confluyen para formar el **seno venoso de la esclera (conducto de Schlemm)**, que circunda la córnea como un anillo (Figs. 24.6 y 24.7). El humor acuoso es producido por los procesos ciliares que rodean el cristalino en la cámara posterior del ojo. El líquido pasa de la cámara posterior a la anterior a través de la abertura potencial valvulada entre el iris y el cristalino. Luego el humor acuoso atraviesa los orificios de la malla trabecular en el limbo esclerocorneal para llegar hasta el seno venoso de la esclera. Desde aquí, a través de troncos colectores llamados **venas acuosas** (porque transportan humor acuoso en lugar de sangre), el líquido pasa al plexo venoso epiescleral y se mezcla con la sangre. **Los cambios en el ángulo iridocorneal pueden conducir al bloqueo del drenaje del humor acuoso y causar glaucoma (véase el Recuadro 24.1). El ángulo iridocorneal puede inspeccionarse durante el examen ocular mediante el uso de un gonioscopio, un dispositivo óptico especial provisto de espejos o prismas que reflejan la luz del ángulo iridocorneal en dirección al observador. En conjunto con una lámpara de hendidura o un microscopio operativo, el oftalmólogo puede examinar esta región para detectar diversos trastornos oculares que se asocian con glaucoma.**

Túnica vascular (úvea)

El iris, la porción más anterior de la túnica vascular, forma un diafragma contráctil delante del cristalino.

El **iris** se origina en el límite anterior del cuerpo ciliar (Fig. 24.7) y está adherido a la esclera unos 2 mm por detrás del limbo esclerocorneal. La **pupila** es el orificio central de este disco delgado. El iris es empujado levemente hacia adelante al cambiar de tamaño en

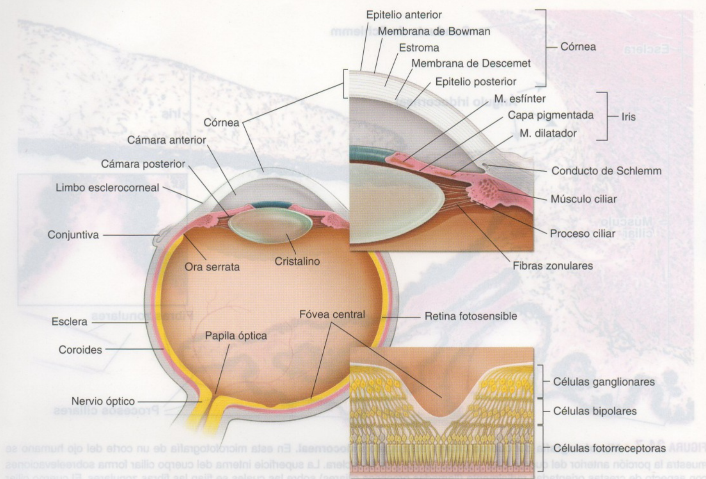


FIGURA 24.6 • **Diagrama esquemático de la estructura del ojo.** Aquí se ilustra un corte horizontal del globo ocular con las capas de su pared señaladas en colores diferentes. **Detalle superior.** Ampliación de las cámaras anterior y posterior para mostrar mejor los detalles. Obsérvese el sentido del flujo del humor acuoso (*flechas*), que drena en el conducto de Schlemm (seno venoso de la esclera) a la altura del ángulo iridocorneal. **Detalle inferior.** Organización típica de las células y las fibras nerviosas en la fóvea central.

respuesta a la intensidad de la luz. Está compuesto por una estroma de tejido conjuntivo muy vascularizado que en su superficie posterior tiene una cubierta de células muy pigmentadas que corresponden al **epitelio pigmentado posterior** del iris (Fig. 24.8). La lámina basal de estas células mira hacia la cámara posterior del ojo. El grado de pigmentación es tal que con el microscopio óptico no se puede ver el núcleo celular ni las características del citoplasma. Por debajo de este estrato hay una capa de células mioepiteliales, el **mioepitelio pigmentado anterior**. Las porciones apicales (posteriores) de estas células mioepiteliales están repletas de gránulos de melanina, que contribuyen eficazmente a desdibujar los límites con las células epiteliales pigmentadas posteriores contiguas. Las porciones basales (anteriores) de las células mioepiteliales tienen prolongaciones que contienen elementos contráctiles que se extienden radialmente y en conjunto forman el **músculo dilatador de la pupila** del iris. Las prolongaciones contráctiles están envueltas por una lámina basal que las separa de la estroma contigua.

La constricción pupilar es producida por células musculares lisas ubicadas en la estroma del iris cerca del borde de la pupila. Estas células de orientación circunferencial en conjunto forman el **músculo esfínter de la pupila**.

En la superficie anterior del iris hay muchos surcos y crestas que pueden verse con el oftalmoscopio en el examen clínico. Cuando se inspecciona con el microscopio óptico, esta superficie aparece como una capa discontinua de fibroblastos y melanocitos. La cantidad de los melanocitos en la estroma es la causa de la variación en el color de los ojos. **La función de estas células pigmentadas en el iris es absorber rayos luminosos. Si en la estroma hay pocos melanocitos, el color de los ojos, que es azul, deriva de la luz reflejada por el pigmento que hay en las células de la superficie posterior del iris. Conforme la cantidad de pigmento en la estroma aumenta, el color cambia de azul a tonos de verde azulado, gris y, por último, pardo o castaño.**

El esfínter de la pupila está inervado por nervios parasimpáticos, mientras que el músculo dilatador de la pupila está bajo control nervioso simpático.

El **tamaño pupilar** es controlado por la contracción de los músculos esfínter de la pupila y dilatador de la pupila. El proceso de **adaptación** (aumento o disminución del tamaño de la pupila) asegura que sólo entre en el ojo la cantidad de luz adecuada. Dos músculos participan activamente en la adaptación:

- **Músculo esfínter de la pupila**, una banda circular de células musculares lisas (Lámina 106, p. 924). Este músculo está inervado por fibras parasimpáticas transmitidas con el nervio oculomotor (nervio craneal III) y su función es reducir el tamaño pupilar en respuesta a la luz intensa. **La falta de respuesta pupilar ante**

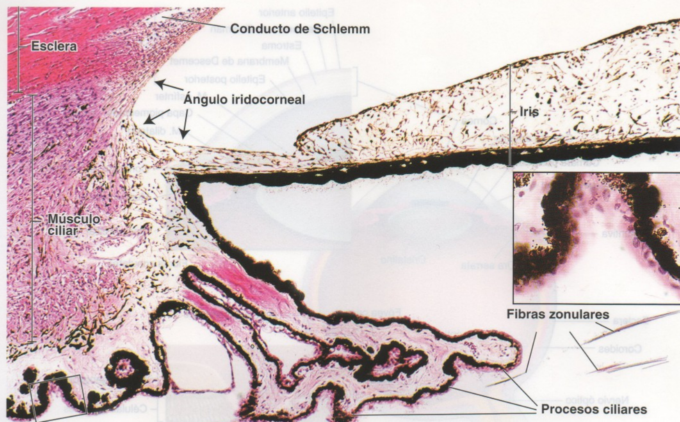


FIGURA 24.7 • Microfotografía del cuerpo ciliar y del ángulo iridocorneal. En esta microfotografía de un corte del ojo humano se muestra la porción anterior del cuerpo ciliar y partes del iris y de la esclera. La superficie interna del cuerpo ciliar forma sobreelevaciones con aspecto de crestas orientadas radialmente (llamadas procesos ciliares) sobre las cuales se fijan las fibras zonulares. El cuerpo ciliar contiene el músculo ciliar, tejido conjuntivo con vasos sanguíneos de la túnica vascular y el epitelio ciliar, que tiene a su cargo la producción del humor acuoso. Anterior con respecto al cuerpo ciliar, entre el iris y la córnea, está el ángulo iridocorneal. El seno venoso de la esclera (conducto de Schlemm) ubicado muy cerca de este ángulo drena el humor acuoso para regular la presión intraocular. 120 ×. El **detalle** muestra que el epitelio ciliar está compuesto por dos capas: la capa pigmentada externa y la capa no pigmentada interna. 480 ×.

la luz intensa –"pupila fija y dilatada"– es un signo clínico importante de disfunción nerviosa o encefálica.

- **Músculo dilatador de la pupila**, una lámina delgada de prolongaciones contráctiles de células mioepiteliales pigmentadas con orientación radial que constituyen el epitelio pigmentado anterior del iris. Este músculo está inervado por fibras simpáticas provenientes del ganglio cervical superior y su función es aumentar el diámetro pupilar en respuesta a la luz débil.

Justo antes de realizar un examen oftalmoscópico se administran agentes midriáticos como la atropina en la forma de gotas oculares para producir la dilatación de la pupila. La acetilcolina (ACh) es el neurotransmisor del sistema nervioso parasimpático (que inerva el músculo esfínter de la pupila); la administración de atropina bloquea los receptores muscarínicos de la acetilcolina y suprime en forma temporal la acción del esfínter por lo que la pupila permanece bien abierta y no reacciona a la luz proveniente del oftalmoscopio.

El cuerpo ciliar es la porción anterior engrosada de la túnica vascular y está situado entre el iris y la coroides.

El **cuerpo ciliar** se extiende posterolateralmente por unos 6 mm desde la raíz del iris hasta la **ora serrata** (véase la Fig. 24.2). Visto desde atrás, el borde lateral de la ora serrata exhibe 17 a 34 surcos o crenaciones que marcan el límite anterior tanto de la retina como de la coroides. El tercio anterior del cuerpo ciliar tiene alrededor de 75 crestas radiales o **procesos ciliares** (véase la Fig. 24.7). Las fibras de la zónula de Zinn surgen de los surcos que hay entre los procesos ciliares.

Las capas del cuerpo ciliar son semejantes a las del iris y consisten en una estroma y un epitelio. La estroma se divide en dos capas:

- Una **capa externa** de músculo liso (el **músculo ciliar**), que forma la mayor parte del volumen del cuerpo ciliar.
- Una **región vascular interna** que se extiende dentro de los procesos ciliares.

La capa epitelial que reviste la superficie interna del cuerpo ciliar es una continuación directa de las dos capas epiteliales retinianas (véase la Fig. 24.1).

El músculo ciliar está organizado en tres porciones o grupos funcionales de fibras musculares lisas.

El músculo liso del cuerpo ciliar tiene su origen en el espolón escleral, una proyección con forma de cresta de la superficie interna de la esclera a la altura del limbo esclerocorneal. Las fibras musculares se extienden en varias direcciones y se clasifican en los siguientes tres grupos funcionales de acuerdo a su dirección y el sitio donde se insertan:

• RECUADRO 24.1 Correlación clínica: glaucoma

El **glaucoma** es una entidad clínica causada por un aumento de la presión intraocular por un período de tiempo prolongado. Puede ser la consecuencia de un exceso de secreción de humor acuoso o un impedimento a su drenaje desde la cámara anterior. Los tejidos internos del ojo, en particular la retina, se mantienen por la difusión de oxígeno y sustancias nutritivas desde los vasos intraoculares. La sangre fluye normalmente dentro de estos vasos (que comprenden capilares y venas) cuando su presión hidrostática supera la presión intraocular. Si se impide el drenaje del humor acuoso, la presión intraocular aumenta porque las túnicas del ojo no permiten la expansión de la pared. Esta hipertensión afecta la nutrición y la función normales de la retina y causa la atrofia de la capa de fibras nerviosas de la retina (Fig. F24.1.1).

Hay dos tipos principales de glaucoma:

- **Glaucoma de ángulo abierto**, que es el tipo más común de glaucoma y la causa principal de ceguera entre los adultos. El drenaje del humor acuoso se halla obstaculizado por una reducción del flujo a través de la malla trabecular del ángulo iridocorneal hacia el seno venoso de la esclera (conducto de Schlemm).
- **Glaucoma de ángulo cerrado (glaucoma agudo)**, que es mucho menos frecuente y se caracteriza por un ángulo iridocorneal estrechado que obstruye la entrada del humor acuoso en el seno venoso de la esclera. Suele asociarse con un bloqueo completo, repentino y doloroso del seno venoso de la esclera y, si no se trata con rapidez, puede conducir a la ceguera permanente.

Los trastornos visuales asociados con el glaucoma incluyen visión borrosa y alteraciones de la adaptación a la oscuridad (síntomas que indican una pérdida de la función retiniana normal), así como la aparición de halos alrededor de los objetos luminosos (un síntoma que indica lesión del epitelio posterior de la córnea). Si el glaucoma no se trata, la retina queda lesionada de manera permanente y sobreviene la ceguera. El tratamiento consiste en reducir la presión intraocular mediante la disminución del ritmo de producción del humor acuoso o la eliminación de la causa de la obstrucción al drenaje normal. Desde hace poco se utilizan como tratamiento farmacológico de elección los **inhibidores de la anhidrasa carbónica**, que inhiben específicamente la isoenzima CA-II, la cual desempeña un papel importante en la producción de humor acuoso en los seres humanos. La dorzolamida y la brinzolamida son dos inhibidores de la anhidrasa carbónica que están disponibles actualmente en el comercio en la forma de gotas oculares para tratar el glaucoma.

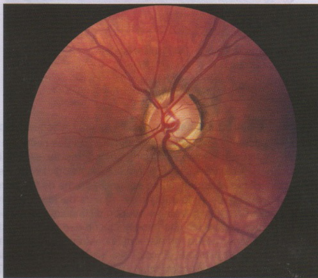


FIGURA F24.1.1 • **Glaucoma.** Esta imagen muestra una vista del fondo del ojo izquierdo de un paciente con glaucoma avanzado. Como consecuencia del aumento de la presión intraocular las fibras nerviosas de la retina sufren atrofia y se retraen. Obsérvese el disco óptico pálido en el centro de la imagen con un borde menos pronunciado debido a la atrofia de las fibras nerviosas. También puede verse un hallazgo característico del glaucoma que consiste en el agrandamiento de la copa óptica (región central del disco óptico). Compárese esta imagen con la de la retina normal de la Fig. 24.14 (gentileza del Dr. Renzo A. Zaldivar).

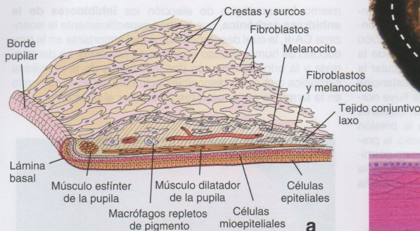
- **Porción meridional** (o **longitudinal**), que consiste en las fibras musculares externas que se dirigen hacia atrás y se introducen en la estroma de la coroides. La función principal de estas fibras es estirar la coroides. También contribuirían a abrir el ángulo iridocorneal y facilitarían el drenaje del humor acuoso.
- **Porción radial (u oblicua)**, que consiste en los haces de fibras musculares más profundos que se irradian a la manera de un abanico para insertarse en el cuerpo ciliar. Su contracción hace que el cristalino se aplane y pueda enfocar para la visión distante.
- **Porción circular (o esfinteriana)**, que consiste en los haces musculares internos orientados de manera circular para formar un esfínter. Su contracción reduce la tensión sobre el cristalino y hace que éste se acomode para la visión cercana.

El examen de un preparado histológico no permite discernir con claridad la disposición de las fibras musculares, sino que el agrupamiento descrito se comprueba con técnicas de microdisección.

Los procesos ciliares son prolongaciones del cuerpo ciliar a la manera de crestas desde los cuales emergen fibras zonulares que se extienden hacia el cristalino.

Los **procesos ciliares** son engrosamientos de la región vascular interna del cuerpo ciliar y están en continuidad con las capas vasculares de la coroides. En los procesos ciliares hay dispersas fibras elásticas y macrófagos con gránulos de pigmento melánico (Lámina 106, p. 924). Los procesos ciliares y el cuerpo ciliar están cubiertos por una capa doble de células epiteliales cilíndricas (el **epitelio ciliar**), que originalmente deriva de las dos capas de la cúpula óptica. El epitelio ciliar tiene tres funciones principales:

- Secreción de **humor acuoso**
- Participación en la **barrera hematoacuosa** (una parte de la **barrera hematoocular**)
- Secreción y anclaje de las **fibras zonulares** que forman el **ligamento suspensorio del cristalino**



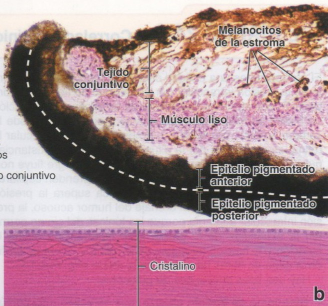


FIGURA 24.8 • **Estructura del iris. a.** Este diagrama esquemático muestra las capas del iris. Obsérvese que las células epiteliales pigmentadas se reflejan en el borde pupilar del iris. Las dos capas de células epiteliales pigmentadas están en contacto con el músculo dilatador de la pupila. En la superficie anterior del iris se señala la capa incompleta de fibroblastos y melanocitos de la estroma. **b.** Microfotografía que muestra las características histológicas del iris. El cristalino, que está situado detrás del iris, se ha incluido con fines de orientación. El iris está compuesto por una estroma de tejido conjuntivo cubierta en su superficie posterior por el epitelio pigmentado posterior. La lámina basal (que aquí no se ve) mira hacia la cámara posterior del ojo. A causa de la pigmentación intensa, las características histológicas de estas células no pueden distinguirse. Justo por delante de estas células se halla el mioepitelio pigmentado anterior (la *línea de puntos* separa las dos capas). Obsérvese que la porción posterior de las células mioepiteliales contiene melanina, mientras que la porción anterior posee los elementos contráctiles que forman el músculo dilatador de la pupila del iris. El músculo esfínter de la pupila es visible en la estroma. El color del iris depende de la cantidad de melanocitos dispersos en la estroma de tejido conjuntivo. Obsérvese el cristalino en la *parte inferior* de la microfotografía. 570 ×.

La capa celular interna del epitelio ciliar tiene una lámina basal que mira hacia las cámaras posterior y vítrea del ojo. Las células de esta capa carecen de pigmento. La capa celular que tiene su lámina basal frente a la estroma de tejido conjuntivo del cuerpo ciliar tiene mucho pigmento y está en continuidad directa con la capa epitelial pigmentada de la retina. El epitelio ciliar biestratificado se continúa sobre el iris donde se convierte en el epitelio pigmentado posterior y el mioepitelio pigmentado anterior. Las fibras zonulares se extienden desde la lámina basal de las células epiteliales no pigmentadas de los procesos ciliares para insertarse en la cápsula del cristalino (la lámina basal engrosada de las células epiteliales del cristalino).

Las células de la capa no pigmentada poseen todas las características de las de los epitelios que se ocupan del transporte de agua e iones, a saber: uniones intercelulares complejas con *zonulae occludentes* bien desarrolladas, pliegues laterales y basales extensos y ATPasa de Na^+/K^+ en la membrana plasmática lateral. Además, tienen un RER y un aparato de Golgi intrincados, lo cual concuerda con su papel en la secreción de las fibras zonulares. Las células de la capa pigmentada exhiben una zona de unión menos desarrollada y los espacios intercelulares laterales con frecuencia son grandes e irregulares. Las superficies apicales de las dos capas celulares están unidas por desmosomas y nexos (uniones de hendidura); esto crea espacios "luminales" discontinuos llamados **canales ciliares**.

El **humor acuoso** tiene una composición iónica semejante a la del plasma pero contiene menos del 0,1% de proteínas (en comparación con el 7% que contiene el plasma). El humor acuoso sale del cuerpo ciliar hacia el cristalino y luego pasa entre éste y el iris para llegar a la cámara anterior del ojo (véase la Fig. 24.6). Aquí, a la altura del ángulo iridocorneal, se filtra por los espacios laberínticos de la malla trabecular del limbo esclerocorneal para llegar al conducto de Schlemm, que en última instancia lo transporta hacia los plexos venosos de la esclera (véase el Recuadro 24.1).

La coroides es la porción de la túnica vascular que cubre la retina.

La **coroides** es una lámina vascular pardo oscura, con un espesor de sólo 0,25 mm en la parte posterior y 0,1 mm en la parte anterior, que está situada entre la esclera y la retina (véase la Fig. 24.1). En la coroides se distinguen dos capas:

- **Capa coriocapilar**, una lámina vascular interna
- **Membrana de Bruch**, una lámina delgada, amorfa y hialina

La coroides está adherida con firmeza a la esclera en los bordes del nervio óptico. Un espacio potencial, llamado **espacio pericoroideo** o **supracoroideo** (entre la esclera y la retina), es atravesado por laminillas o bandas delgadas oblicuas que unen la esclera con la coroides. Estas laminillas tienen su origen en la **lámina supracoroidea** (lámina fusca) y están compuestas por melanocitos aplanados grandes dispersos entre elementos del tejido conjuntivo como fibras colágenas y elásticas, fibroblastos, macrófagos, linfocitos, plasmocitos y mastocitos. Las laminillas se extienden en profundidad para rodear los vasos del resto de la coroides. En este tejido hay células musculares libres no asociadas con los vasos sanguíneos. En la lámina supracoroidea también hay vías linfáticas llamadas **espacios linfáticos epicoroideos**, vasos ciliares posteriores largos y cortos y nervios que transcurren hacia la región anterior del globo ocular.

La mayor parte de los vasos disminuyen de calibre conforme se acercan a la retina. Los elementos vasculares más grandes continúan hacia adelante más allá de la ora serrata y se introducen en el cuerpo ciliar. Estos vasos pueden verse con el oftalmoscopio. Los más grandes en su mayoría son venas que describen trayectos arremolinados antes de atravesar oblicuamente la esclera en la forma de venas vorticosas. La capa vascular interna, organizada en un solo plano, recibe el nombre de **capa coriocapilar**. Los vasos de esta capa tienen como función proveer oxígeno y sustancias nutritivas a las células de la retina. Los capilares fenestrados poseen luces grandes y de forma irregular. En la región de la fóvea central la capa coriocapilar es más gruesa y la red capilar es más densa. Esta capa finaliza a la altura de la ora serrata.

La **membrana de Bruch** mide 1 a 4 μm de espesor y está situada entre la capa coriocapilar y el epitelio pigmentario de la retina. Se extiende desde el nervio óptico hasta la ora serrata, donde sufre modificaciones antes de continuar hacia el cuerpo ciliar. Es una lámina amorfa delgada y refráctil que también se conoce como **lámina** o **membrana vítrea**. Con el microscopio electrónico de transmisión (MET) se comprueba que su estructura es multilaminar con una capa central de fibras elásticas y colágenas. En la membrana de Bruch se distinguen cinco capas diferentes:

- La lámina basal de las células endoteliales de la capa coriocapilar
- Una capa de fibras colágenas de alrededor de 0,5 μm de espesor
- Una capa de fibras elásticas de unos 2 μm de espesor
- Una segunda capa de fibras colágenas (con lo que se forma como un "emparedado" con el tejido elástico en el medio)
- La lámina basal de las células epiteliales retinianas

A la altura de la ora serrata, las capas colágenas y elásticas desaparecen en la estroma ciliar y la membrana de Bruch se continúa con la lámina basal del EPR del cuerpo ciliar.

Túnica nerviosa (retina)

La retina es la capa más interna del globo ocular.

La **retina**, que deriva de las capas interna y externa de la cúpula óptica, es la más interna (profunda) de las tres túnicas concéntricas del globo ocular (véase la Fig. 24.1c). Está compuesta por dos capas básicas:

- **Retina nerviosa** o **retina propiamente dicha**, la capa interna que contiene los fotorreceptores.
- **Epitelio pigmentario de la retina (EPR)**, la capa externa contigua y adherida con firmeza a la capa coriocapilar de la coroides a través de la membrana de Bruch.

Entre las dos capas de la retina hay un espacio potencial. Las dos capas pueden separarse mecánicamente durante la técnica histológica utilizada para la preparación de las muestras. La separación de estas capas ("desprendimiento de la retina") (Recuadro 24.2) también puede ocurrir en la persona viva como consecuencia de enfermedades o traumatismos oculares.

En la retina nerviosa se distinguen dos regiones o porciones con función diferente:

- La **región no fotosensible (porción no visual)**, ubicada por delante de la ora serrata, reviste la superficie interna del cuerpo ciliar y la superficie posterior del iris (esta parte de la retina ya se ha descrito en las secciones sobre iris y cuerpo ciliar).
- La **región fotosensible (porción óptica)**, reviste la superficie interna del ojo, por detrás de la ora serrata, excepto donde es perforada por el nervio óptico (véase la Fig. 24.1)

El sitio en el que el nervio óptico se origina en la retina se denomina **disco óptico** o **papila óptica**. Dado que la papila óptica carece de fotorreceptores es un punto ciego en el campo visual. La **fóvea central**, que es una depresión poco profunda situada a 2,5 mm lateral con respecto al disco óptico, es la región de mayor agudeza visual. El eje visual del ojo pasa por la fóvea, que está rodeada por una región amarillenta llamada **mácula lútea**. En términos relativos, la fóvea es la región de la retina que contiene la concentración mayor y la distribución mejor ordenada de los elementos visuales.

Capas de la retina

Diez capas de células con sus prolongaciones forman la retina nerviosa.

Antes de iniciar el comentario sobre las **diez capas de la retina**, es importante conocer los tipos celulares que hay en ella. Este conocimiento ayudará a entender las relaciones funcionales entre las células. Estudios de la retina en primates han permitido identificar 15 tipos de neuronas que forman por lo menos 38 tipos diferentes de sinapsis. Por razones de conveniencia, las neuronas y las células de sostén pueden clasificarse en cuatro grupos celulares (Fig. 24.9):

- **Células fotorreceptoras**, que son los **conos** y los **bastones** de la retina
- **Neuronas de conducción**, que son las **células bipolares** y las **células ganglionares**
- **Neuronas de asociación** y otras neuronas, que son las **células horizontales**, las **células centrífugas**, las **células interplexiformes** y las **células amacrinas**
- **Células de sostén (células de la neuroglia)**, que son las **células de Müller**, los **microgliocitos** y los **astrocitos**

La distribución y las asociaciones específicas de los núcleos y las prolongaciones de estas células hacen que la retina esté organizada en diez capas que se identifican con el microscopio óptico. De afuera hacia adentro, estas capas son las siguientes (Figs. 24.9 y 24.10):

1. **Epitelio pigmentario (EPR)**, la capa externa de la retina, pero en realidad no pertenece a la retina nerviosa sino que está asociada con ella
2. **Capa de conos y bastones**, que contiene los segmentos externo e interno de las células fotorreceptoras
3. **Capa (o membrana) limitante externa**, el límite superficial (apical) de las células de Müller
4. **Capa nuclear externa**, que contiene los cuerpos celulares (y los núcleos) de los conos y los bastones
5. **Capa plexiforme externa**, donde están las prolongaciones de los conos y los bastones y las prolongaciones de las células horizontales, las células amacrinas y las neuronas bipolares con las que establecen sinapsis
6. **Capa nuclear interna**, que contiene los cuerpos celulares (y los núcleos) de las células horizontales, amacrinas, bipolares y de Müller
7. **Capa plexiforme interna**, donde están las prolongaciones de las células horizontales, amacrinas, bipolares y ganglionares que establecen sinapsis entre sí
8. **Capa ganglionar**, que contiene los cuerpos celulares (y los núcleos) de las células ganglionares
9. **Capa de fibras del nervio óptico**, formada por las prolon-

• RECUADRO 24.2 Correlación clínica: desprendimiento de la retina

En la retina hay un espacio potencial que es un vestigio del espacio que había entre las superficies apicales de las dos capas epiteliales de la cúpula óptica. Cuando este espacio se expande, la retina nerviosa se separa del epitelio pigmentario, que se mantiene adherido a la coroides. Este trastorno se conoce como **desprendimiento de la retina**. Como consecuencia del desprendimiento de la retina, los fotorreceptores dejan de recibir su nutrición desde los capilares subyacentes del plexo coriocapilar de la coroides.

La clínica del desprendimiento de la retina comprende percepciones visuales que comúnmente se describen como "moscas volantes" (miodesopsias) y son causadas por los eritrocitos extravasados de los vasos capilares lesionados por el desgarro o desprendimiento retiniano. Además, algunas personas describen destellos luminosos repentinos (fotopsias), así como la aparición de una "cortina" o un "velo" frente al ojo en conjunto con el inicio de las miodesopsias. El desprendimiento de la retina puede diagnosticarse mediante el examen oftalmoscópico.

Si no se reubica con rapidez, la región desprendida de la retina sufre una necrosis que lleva a la ceguera. Con más frecuencia, a medida que el cuerpo vítreo envejece (en la sexta y la séptima décadas de la vida) muestra la tendencia a retraerse y separarse de la retina nerviosa, lo cual causa desgarros únicos o múltiples de la túnica nerviosa del ojo. Para reparar el desprendimiento retiniano mediante la fotocoagulación de los bordes de la retina desprendida con el fin de producir tejido cicatrizal a menudo se utiliza un láser de argón. Este método impide el desprendimiento adicional de la retina y facilita la reubicación de las células fotorreceptoras.

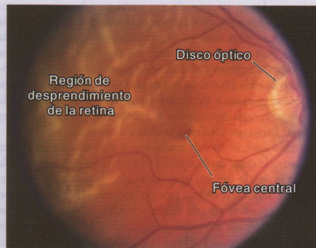


FIGURA F24.2.1 • **Desprendimiento de la retina.** Esta imagen muestra una vista del fondo del ojo derecho de un paciente que ha sufrido un desprendimiento de la retina. Los vasos centrales de la retina que emergen del disco óptico están en foco pero en la región del desprendimiento parece que están fuera de foco. Esto se debe a que la región de la retina desprendida se encuentra sobreelevada (obsérvense las crestas y las sombras múltiples) y está por delante del plano de foco del oftalmoscopio (gentileza del Dr. Renzo A. Zaldivar).

gaciones axónicas de las células ganglionares que salen de la retina hacia el cerebro.

10. **Capa (o membrana) limitante interna**, compuesta por la lámina basal de las células de Müller.

Cada una de las capas se describe con más detalles en las secciones que siguen a continuación (véanse los números correspondientes).

Las células del EPR (capa 1) poseen extensiones que rodean las prolongaciones de los conos y los bastones.

El **EPR** consiste en una capa simple de células cúbicas de unos 14 μm de ancho por 10 a 14 μm de alto, que están apoyadas sobre la membrana de Bruch de la coroides. Las células pigmentarias son más altas en la fóvea central y las regiones contiguas, lo cual determina que aquí el color sea más oscuro.

Las células epiteliales contiguas están adheridas por complejos de unión compuestos por nexos (uniones de hendidura) y *zonulae occludentes* y *adherentes* intrincadas. Este complejo de unión forma la **barrera hematorretiniana.**

Las células pigmentarias poseen vainas cilíndricas en su superficie apical que están asociadas, pero no en contacto directo, con el extremo de las prolongaciones fotorreceptoras de los conos y los bastones contiguos. Prolongaciones citoplasmáticas complejas se proyectan por una distancia breve entre los segmentos fotorreceptores de los conos y los bastones. En muchas de estas prolongaciones hay una gran cantidad de gránulos de melanina alargados, diferentes de los que aparecen en otros sitios del globo ocular. Estos gránulos se aglomeran en el lado celular más cercano a los conos y los bastones y son la característica más prominente de las células. El núcleo, con sus muchas escotaduras irregulares, está ubicado cerca de la membrana plasmática basal que es contigua a la membrana de Bruch. Las células también contienen material fagocitado de las prolongaciones de los fotorreceptores en la forma de restos laminillares dentro de cuerpos residuales o fagosomas. En el citoplasma hay un aparato de Golgi supranuclear y una red extensa de retículo endoplasmático liso (REL) que rodea los gránulos de melanina y los cuerpos residuales.

El **EPR** tiene varias funciones importantes, a saber:

- Absorción de la luz que atraviesa la retina nerviosa para impedir su reflexión y el brillo resultante.
- Aislamiento de las células retinianas de las sustancias transportadas en la sangre. Este epitelio es un componente principal de la barrera hematorretiniana formada por las *zonulae occludentes* entre las células pigmentarias.
- Participación en la restauración de la fotosensibilidad de los pigmentos visuales que se disociaron en respuesta a la luz. En las células del epitelio pigmentario está el aparato metabólico de resíntesis de los pigmentos visuales.

• RECUADRO 24.3 Correlación clínica: degeneración macular relacionada con la edad (ARMD)

La **degeneración macular relacionada con la edad (ARMD)** es la causa más común de ceguera en los ancianos. Aunque la etiología de esta enfermedad todavía no se conoce, los datos disponibles indican que tiene componentes tanto genéticos como ambientales (irradiación ultravioleta, fármacos). La enfermedad causa una pérdida de la visión central, mientras que la visión periférica no se afecta. Se reconocen dos formas de ARMD: una forma seca (atrófica, no exudativa) y una forma húmeda (exudativa, neovascular). Se considera que esta última es una complicación de la primera. La **ARMD seca** es la forma más frecuente (90% de todos los casos) y comprende lesiones degenerativas ubicadas en la región de la mácula lútea. Las lesiones degenerativas incluyen engrosamientos focales de la membrana de Bruch llamados "drusas" (del alemán, *Drusen,* nódulos), atrofia y despigmentación del EPR y obliteración de los capilares en la coroides subyacente. Estas alteraciones conducen al deterioro de la retina fotosensible que está situada encima, lo cual determina la aparición de puntos ciegos en el campo visual (Fig. F24.3.1). La **ARMD húmeda** es una complicación de la forma seca causada por neovascularización de los puntos ciegos de la retina en las drusas grandes. Estos vasos neoformados delgados y frágiles con frecuencia dejan escapar su contenido y producen exudados y hemorragias en el espacio que hay justo debajo de la retina, cuyas consecuencias son fibrosis y cicatrización. Estas alteraciones son la causa de la pérdida progresiva de la visión central en un período de tiempo breve. El tratamiento de la ARMD húmeda comprende la terapia convencional con láser; no obstante, en los últimos años han surgido técnicas quirúrgicas nuevas como la translocación macular. En este procedimiento, la retina se desprende, se transloca y se vuelve a fijar en un sitio nuevo, lejos del tejido neovascular coroideo. Luego se aplica un tratamiento láser convencional para destruir los vasos patológicos sin que se afecte la visión central.



FIGURA F24.3.1 • Fotografía que ilustra el campo visual de una persona con degeneración macular relacionada con la edad. Obsérvese la falta de visión central a causa de las alteraciones en la región macular de la retina. Para que obtengan la ventaja máxima de la visión restante, a las personas con este trastorno se les indica que practiquen la fijación ocular excéntrica.

- Fagocitosis y eliminación de los discos membranosos de los segmentos externos de las células fotorreceptoras retinianas (conos y bastones).

Los conos y los bastones de las células fotorreceptoras (capa 2) se extienden de la capa externa de la retina nerviosa hacia el epitelio pigmentario.

Los **conos** y los **bastones** son los segmentos externos de las células fotorreceptoras cuyos núcleos forman la capa nuclear externa de la retina (Figs. 24.10 y 24.11). *La luz que llega a los fotorreceptores debe atravesar primero todas las capas internas de la retina nerviosa.* Los conos y los bastones están organizados en la forma de una empalizada, por lo que vistos con el microscopio óptico aparecen como estriaciones verticales.

La retina contiene aproximadamente 120 millones de bastones y 7 millones de conos. Los bastones miden unos 2 μm de espesor y 50 μm de largo (oscilan entre 60 μm a la altura de la fóvea central y 40 μm en la periferia). La longitud de los conos varía entre 85 μm en la fóvea central y 25 μm en la región periférica de la retina.

Desde el punto de vista funcional, los bastones son más sensibles a la luz y son los receptores utilizados en condiciones de baja intensidad luminosa o penumbra (p. ej., en el crepúsculo o durante la noche). Los pigmentos de los bastones tienen una absorción máxima en los 496 nm del espectro visual y la imagen obtenida se compone de tonos de gris ("como una foto en blanco y negro"). En cambio, hay tres clases de conos: L, M y S (sensibles a longitudes de onda largas, medianas y cortas, respectivamente), que no pueden distinguirse por la morfología. Son menos sensibles a las intensidades de luz bajas pero tienen una sensibilidad mayor para las regiones de rojo, verde o azul del espectro luminoso. Cada clase de cono posee un tipo de molécula de pigmento visual que es activada por la absorción de luz en las longitudes de onda del azul (420 nm), del verde (531 nm) y del rojo (588 nm) del espectro cromático. Los conos dan una imagen en colores obtenida por la mezcla de las proporciones adecuadas de luz roja, verde y azul.

Esta especificidad de los conos es la base funcional que explica la **ceguera para los colores (daltonismo)**. Casi el 90% de la población **(tricrómatas)** puede mezclar un color dado a partir de impulsos generados en las tres clases de conos. Las personas con daltonismo verdadero (casi todos varones) son **dicrómatas** y se cree que tienen un defecto de los conos sensibles al rojo, al verde o, con mucha menor frecuencia, al azul. Son capaces de distinguir los colores diferentes mediante la combinación de los impulsos generados por cualquiera de las dos clases de conos normales. Además, alrededor del 6% de la población de tricrómatas combina los colores con una proporción no habitual de rojo y verde. Estas personas se llaman **tricrómatas anómalos.**

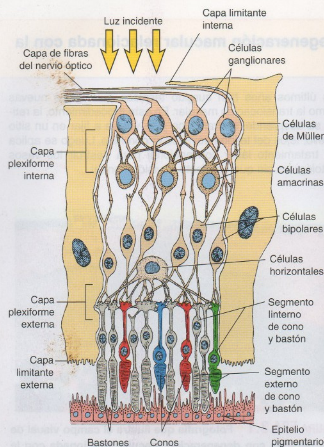


FIGURA 24.9 • Dibujo esquemático de las capas de la retina. Se indica la interrelación de las neuronas. La luz llega a la retina y atraviesa las capas internas (profundas) antes de alcanzar las regiones fotorreceptoras de los conos y los bastones, que están asociadas estrechamente con el epitelio pigmentario.

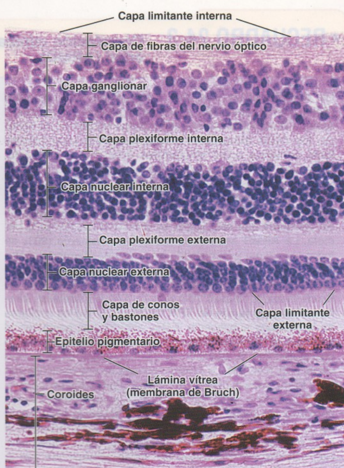


FIGURA 24.10 • Microfotografía de una retina humana. Según las características histológicas visibles con el microscopio óptico, la retina puede dividirse en diez capas como se indica en esta microfotografía. Obsérvese que la membrana de Bruch (lámina vítrea) separa la capa interna de la túnica vascular (coroides) del epitelio pigmentario de la retina. 440 ×.

Cada fotorreceptor (cono o bastón) está compuesto por tres partes:

- **Segmento externo**, que es más o menos cilíndrico o cónico (de ahí las denominaciones bien descriptivas de *cono* o *bastón*). Esta porción del fotorreceptor está en relación estrecha con las microvellosidades de las células del epitelio pigmentario contiguo.
- **Pedículo de conexión**, que contiene un cilio compuesto por nueve dobletes periféricos de microtúbulos que parten de un cuerpo basal. Este pedículo es la porción estrechada de la célula que une el segmento externo con el segmento interno. En esta región una prolongación delgada que se afina en su extremidad libre (la llamada **prolongación calicial**) surge desde el extremo distal del segmento interno para rodear la porción proximal del segmento externo (véase la Fig. 24.11).
- **Segmento interno**, que se divide en una porción **elipsoide** externa y una porción **mioide** interna. Este segmento contiene una dotación de orgánulos típicos de células activas en la síntesis de proteínas. El aparato de Golgi prominente, el RER y los ribosomas libres están concentrados en la región mioide. Las mitocondrias son muy abundantes en la región elipsoide. Hay microtúbulos distribuidos en todo el segmento interno. En la porción elipsoide externa, raicillas fibrosas con estriaciones transversales (periodicidad) que tienen su origen en el cuerpo basal se extienden entre las mitocondrias.

El segmento externo es el sitio fotosensible, mientras que el segmento interno contiene la maquinaria metabólica que sustenta la actividad de las células fotorreceptoras. Se considera que el segmento externo es un cilio muy modificado porque está unido al segmento interno a través de un pedículo de conexión corto que contiene un cuerpo basal (Fig. 24.12a).

Con el MET, en el segmento externo pueden verse de 600 a 1.000 discos horizontales espaciados a intervalos regulares (Fig. 24.12). En los bastones estos discos, que son estructuras limitadas por membrana, miden alrededor de 2 μm de diámetro y están encerrados por la membrana plasmática del segmento externo (Fig. 24.12a). Las membranas paralelas de los discos tienen unos 6 nm de espesor y son continuas en su periferia. El espacio central es de unos 8 nm de ancho. Tanto en los conos como en los bastones, los discos membranosos se forman por las invaginaciones transversales repetidas de la membrana plasmática en la región del segmento externo cercana al cilio. Estudios radioautográficos han demostrado que los bastones forman discos nuevos mediante la invaginación de la membrana plasmática durante toda la vida de la célula. En los conos los discos se producen de manera similar pero no son reemplazados con regularidad.

Los discos de los bastones pierden su continuidad con la membrana plasmática de origen al poco tiempo de haberse formado.

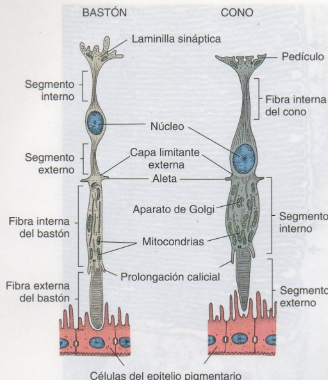


FIGURA 24.11 • **Diagrama esquemático de la ultraestructura de los conos y los bastones.** Los segmentos externos de los conos y los bastones se encuentran en asociación estrecha con el epitelio pigmentario contiguo.

Luego avanzan de proximal a distal a lo largo de la porción cilíndrica del segmento externo, donde parecen platos apilados, hasta que por último se desprenden y son fagocitados por las células del epitelio pigmentario. Por consiguiente, cada disco de un bastón es un compartimiento cerrado, limitado por membrana, dentro del citoplasma. En cambio, los discos de los conos retienen su continuidad con la membrana plasmática (Fig. 24.12b).

Los bastones poseen el pigmento visual rodopsina, mientras que los conos tienen el pigmento llamado yodopsina.

La **rodopsina (púrpura visual)** de los bastones inicia el estímulo visual cuando se decolora con la luz. Esta sustancia está en forma globular sobre la superficie externa de la bicapa lipídica (o sea, en el lado citoplasmático) de los discos membranosos. En los conos el pigmento visual de los discos membranosos es el fotopigmento llamado **yodopsina**. Cada cono está especializado para responder al máximo ante uno de tres colores: rojo, verde o azul. Tanto la rodopsina como la yodopsina poseen una subunidad fijada a la membrana que se denomina **opsina** y un segundo componente que se conoce como **cromóforo**. La opsina de los bastones es la **escotopsina**, mientras que las opsinas de los conos se llaman **fotopsinas**. El cromóforo de los bastones es un carotenoide derivado de la vitamina A cuyo nombre es **retinal**. **En consecuencia, para tener una visión normal es indispensable la ingesta de una cantidad adecuada de vitamina A. La deficiencia prolongada de esta vitamina causa un trastorno de la visión en la penumbra (ceguera nocturna).**

El interior de los discos de los conos está en continuidad con el espacio extracelular.

La diferencia básica en la estructura de los discos de los conos y los de los bastones, es decir su continuidad con la membrana plasmática, se correlaciona con los medios apenas distintos por los cuales se renuevan los pigmentos visuales en estos dos tipos de células. La rodopsina recién sintetizada se incorpora en la membrana de los discos de los bastones a medida que éstos se forman en la base del segmento externo. En su avance un disco tarda varios días en llegar hasta el extremo libre de este segmento. En cambio, aunque en los conos las proteínas visuales se producen de manera continua, éstas se incorporan en los discos ubicados en cualquier parte del segmento externo.

La visión es un proceso por el cual la luz que incide sobre la retina se convierte en impulsos eléctricos que se transmiten al encéfalo.

Los impulsos producidos por la luz que alcanza las células fotorreceptoras son transmitidos al cerebro por una red compleja de nervios. La conversión de la luz incidente en impulsos nerviosos se llama **transducción** o **procesamiento visual** y comprende dos pasos básicos:

- **Paso 1**, que consiste en una reacción fotoquímica que ocurre en el segmento externo de los conos y los bastones cuando la energía luminosa absorbida causa cambios de conformación en los cromóforos. Las moléculas de **opsina** activadas interaccionan con una proteína G llamada **transducina**. Después la transducina activa una fosfodiesterasa que degrada **GMP cíclico (cGMP)**. En penumbra, concentraciones elevadas de cGMP en las células fotorreceptoras están unidas a la superficie citoplasmática de canales de Na^+, lo cual determina que se mantengan abiertos. En consecuencia, las células fotorreceptoras tienen un potencial de membrana bajo.
- **Paso 2**, que consiste en una disminución de la concentración de cGMP dentro del citoplasma del segmento interno de las células fotorreceptoras. Estos cambios, que son activados por la energía luminosa, disminuyen la permeabilidad de la membrana plasmática al Na^+. Cuando hay menos moléculas de cGMP unidas a las proteínas de canal de Na^+, el fotorreceptor se hiperpolariza, cuya consecuencia es una reducción en la secreción de neurotransmisores (glutamato). Esta disminución de la secreción de glutamato es detectada por las células bipolares de la retina, que inician los impulsos eléctricos transmitidos al cerebro.

En los bastones la energía de la luz absorbida causa cambios en la conformación del retinal, que se convierte en retinol.

La **conversión del retinal en retinol** determina que éste se separe de la escotopsina (una reacción denominada "**blanqueo**" o **decoloración**). La energía para este proceso la proveen las mitocondrias ubicadas en el segmento interno. Las células de Müller y las células del epitelio pigmentario también participan en la interconversión del retinal y el retinol y en las reacciones necesarias para la resíntesis de la rodopsina.

Durante el funcionamiento normal de las células fotorreceptoras, los discos membranosos del segmento externo se eliminan y son fagocitados por las células del epitelio pigmentario (Fig. 24.13). Se calcula que cada una de estas células es capaz de fagocitar y digerir alrededor de 7.500 discos por día. Los discos se recambian continuamente y la cantidad producida tiene que ser igual a la de los discos destruidos.

Tanto los conos como los bastones eliminan discos.

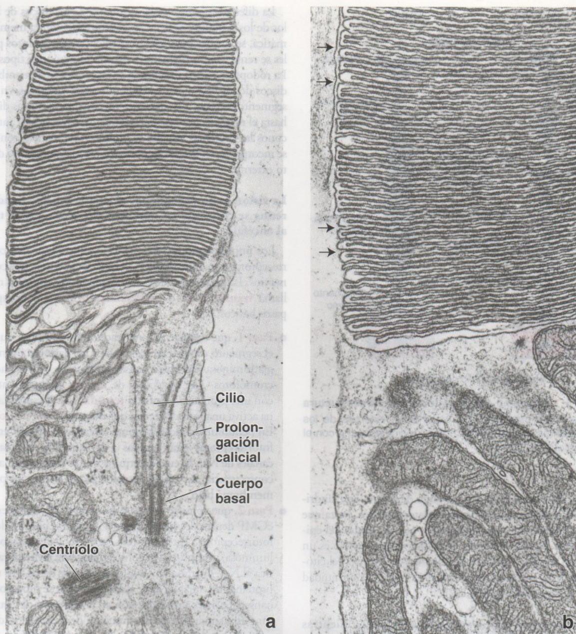


FIGURA 24.12 • Microfotografías electrónicas de parte de los segmentos interno y externo de un bastón y un cono. a. Esta microfotografía electrónica muestra la unión entre el segmento interno y el segmento externo del bastón. El segmento externo contiene los discos aplanados horizontales. El plano de este corte atraviesa el pedículo de conexión y el cilio. Se identifican un centríolo, un cilio con su cuerpo basal y una prolongación calicial. 32.000 ×. **b.** Otra microfotografía electrónica que muestra un corte similar de un cono. El interior de los discos en el segmento externo del cono está en comunicación con el espacio extracelular (*flechas*). 32.000 × (gentileza del Dr. Toichiro Kuwabara).

En los bastones todas las mañanas se produce una **eliminación brusca de discos** cuando, después de un período de sueño, vuelve a entrar luz en los ojos. El momento de la eliminación de los discos en los conos es más variable. El proceso también permite a estos receptores deshacerse del exceso de membrana. Aunque no se conoce bien, el proceso de eliminación en los conos también altera el tamaño de los discos, de modo que mientras éstos se liberan desde el extremo de los segmentos externos las regiones receptoras conservan su forma cónica.

La capa (membrana) limitante externa (capa 3) está formada por una hilera de *zonulae adherentes* entre las células de Müller.

La **capa limitante externa** no es una membrana verdadera sino que está formada por una hilera de *zonulae adherentes* que unen los extremos apicales de las células de Müller (es decir, el extremo que mira hacia el epitelio pigmentario) entre sí y a los conos y los bastones contiguos (véase la Fig. 24.10). Dado que terminan a la altura de la base de los segmentos internos de los receptores, las células de Müller señalan la ubicación de esta capa. Así, las prolongaciones de sostén de las células de Müller sobre las que están apoyados los conos y los bastones son perforadas por los segmentos internos y externos de las células fotorreceptoras. Se cree que esta capa es una barrera metabólica que restringe el paso de moléculas grandes hacia las capas internas de la retina.

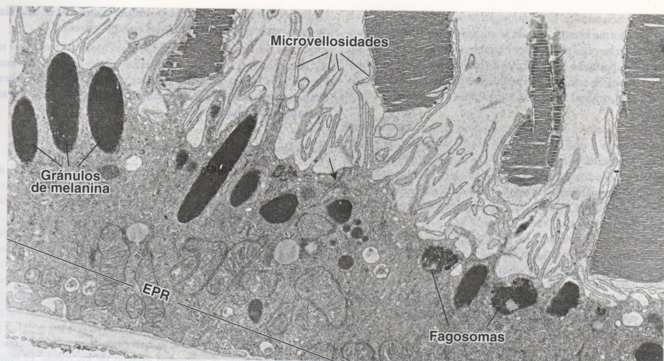


FIGURA 24.13 • **Microfotografía electrónica del epitelio pigmentario de la retina asociado con los segmentos externos de los conos y los bastones.** Las células del epitelio pigmentario de la retina (*EPR*) contienen una gran cantidad de gránulos de melanina alargados que se aglomeran en la región celular apical, desde donde surgen microvellosidades que se extienden hacia los segmentos externos de los conos y los bastones. En estas células hay muchas mitocondrias y fagosomas. La *flecha* señala la ubicación de un complejo de unión entre dos células contiguas. 20.000 × (gentileza del Dr. Toichiro Kuwabara).

La capa nuclear externa (capa 4) contiene los núcleos de los conos y los bastones de la retina.

La región del citoplasma de los bastones que contiene el núcleo está separada del segmento interno por un istmo citoplasmático estrecho. En los conos los núcleos están cerca de los segmentos externos y no hay estrechamiento como en los bastones. Los núcleos de los conos se tiñen pálidamente y son más grandes y ovalados que los de los bastones. Los núcleos de los bastones están rodeados sólo por un reborde estrecho de citoplasma, a diferencia de lo que ocurre en los conos, en los cuales el citoplasma que los rodea es bastante grueso (véase la Fig. 24.11).

La capa plexiforme externa (capa 5) está formada por las prolongaciones de las células fotorreceptoras y de neuronas.

La **capa plexiforme externa** está formada por las prolongaciones de los conos y los bastones y de las células horizontales, interplexiformes, amacrinas y bipolares. Las prolongaciones permiten el acoplamiento eléctrico entre las células fotorreceptoras y estas interneuronas especializadas a través de contactos sinápticos. Una prolongación fina se extiende desde la región del núcleo de cada cono o bastón hasta una porción terminal expandida con varias prolongaciones laterales pequeñas. Esta porción expandida se llama **esférula** en los bastones y **pedículo** en los conos. Lo normal es que muchas células fotorreceptoras converjan en una célula bipolar y formen redes nerviosas intercomunicadas. Sin embargo, los conos situados en la fóvea central establecen sinapsis con una sola célula bipolar. La fóvea también es singular porque allí las capas nerviosas internas de la retina están tan comprimidas que las células fotorreceptoras se orientan de manera oblicua. Las prolongaciones dendríticas de las células horizontales establecen sinapsis con las células fotorreceptoras en toda la retina y así contribuyen a formar las conexiones neuronales complejas de esta capa.

La capa nuclear interna (capa 6) está compuesta por los núcleos de las células horizontales, amacrinas, bipolares, interplexiformes y de Müller.

Las **células de Müller** forman la armazón para toda la retina. Sus prolongaciones rodean las otras células retinianas de manera tan completa que prácticamente llenan todo el espacio extracelular. Los extremos basal y apical de las células de Müller forman las capas (membranas) limitantes interna y externa, respectivamente. Las microvellosidades de su superficie apical están situadas entre las regiones receptoras de los conos y los bastones. Los capilares de los vasos retinianos se extienden sólo hasta esta capa. Los conos y los bastones realizan sus intercambios metabólicos con los líquidos extracelulares transportados a través de la barrera hematorretiniana del EPR.

Los cuatro tipos de células nerviosas de esta capa –células bipolares, horizontales, interplexiformes y amacrinas– tienen orientaciones distintivas (véase la Fig. 24.9).

- **Células bipolares**. Sus prolongaciones se extienden hasta las capas plexiformes interna y externa. En las regiones periféricas de la retina los axones de las células bipolares pasan a la capa plexiforme interna para establecer sinapsis con varias células ganglionares. A través de estas conexiones, las células bipolares establecen relaciones sinápticas con muchas células en cada capa, excepto a la altura de la fóvea central, donde las sinapsis serían con una sola célula ganglionar para permitir una agudeza visual mayor en esta región.

- **Células horizontales**. Sus prolongaciones se extienden hasta la capa plexiforme externa, donde se entremezclan con las prolongaciones de las células bipolares y establecen sinapsis con las esférulas de los bastones, los pedículos de los conos y las células bipolares mismas. Se cree que este acoplamiento eléctrico de las células afecta el umbral funcional entre conos y bastones y células bipolares.
- **Células amacrinas**. Sus prolongaciones se dirigen hacia adentro y contribuyen a una interconexión celular compleja. Se ramifican ampliamente para establecer sinapsis con axones de células bipolares y dendritas de células ganglionares. Además de células bipolares y ganglionares, las células amacrinas realizan sinapsis en la capa plexiforme interna con células interplexiformes y con otras células amacrinas (véase la Fig. 24.9).
- **Células interplexiformes**. Sus prolongaciones establecen sinapsis en las capas plexiformes interna y externa y transmiten impulsos desde la primera hacia la segunda.

La capa plexiforme interna (capa 7) consiste en una red compleja de prolongaciones neuronales entremezcladas.

La **capa plexiforme interna** consiste en conexiones sinápticas entre axones de neuronas bipolares y dendritas de células ganglionares. También contiene sinapsis entre las prolongaciones entrelazadas de células amacrinas y neuronas bipolares, ganglionares e interplexiformes. El trayecto de las prolongaciones es paralelo a la capa limitante interna, por lo que éstas adquieren el aspecto de estriaciones horizontales (véase la Fig. 24.10).

La capa ganglionar (capa 8) está compuesta por los somas de las neuronas ganglionares, que son grandes y multipolares.

La capa ganglionar está compuesta por los somas de neuronas multipolares grandes que miden hasta 30 μm de diámetro. Estas células nerviosas poseen un núcleo redondeado pálido con nucléolos prominentes y contienen corpúsculos de Nissl en su citoplasma. Del soma neuronal redondeado surge una prolongación axónica que continúa por la capa de fibras nerviosas hasta abandonar el ojo como parte del nervio óptico. Las dendritas se ramifican por el extremo opuesto dentro de la capa plexiforme interna. En las regiones periféricas de la retina una sola célula ganglionar puede hacer sinapsis con un centenar de células bipolares. Muy por el contrario, en la mácula lútea que rodea la fóvea central las células bipolares son más pequeñas (algunos autores las llaman células bipolares "enanas") y en general hay una sola sinapsis entre cada una de ellas y una célula ganglionar. En la mayor parte de la retina la capa ganglionar contiene un solo estrato de células. Sin embargo, en la mácula se apilan para formar hasta ocho estratos, aunque desaparecen a la altura de la fóvea central. Dispersas entre las células ganglionares hay células neuróglicas pequeñas que tienen núcleos hipercromáticos (véase la Fig. 24.10).

La capa de fibras del nervio óptico (capa 9) contiene los axones de las células ganglionares.

Las prolongaciones axónicas de las células ganglionares forman un estrato aplanado paralelo a la superficie de la retina, que aumenta de espesor a medida que las fibras nerviosas convergen a la altura del **disco óptico** (Fig. 24.14). Los axones son prolongaciones amielínicas delgadas que miden hasta 5 μm de diámetro (véase la Fig. 24.10). Los vasos retinianos, incluida la red capilar superficial, están principalmente en esta capa.

La capa (membrana) limitante interna (capa 10) es una lámina basal que separa la retina del cuerpo vítreo.

La **capa limitante interna**, que forma el límite interno de la retina, corresponde a la lámina basal de las células de Müller (véase la Fig. 24.10). **En las personas jóvenes el reflejo de la membrana limitante interna produce el brillo retiniano que se ve durante el examen oftalmoscópico del ojo.**

Regiones especializadas de la retina

La **fóvea central** aparece como una depresión pequeña (1,5 mm de diámetro), poco profunda, en el polo posterior del eje óptico del globo ocular. Su región central, que recibe el nombre de **fovéola**, mide alrededor de 200 μm de diámetro (véase la Fig. 24.14). En este sitio, la mayor parte de las capas de la retina están muy reducidas o faltan, con excepción de la capa de fotorreceptores (véase la Fig. 24.6), la cual aquí consiste exclusivamente en conos (unos 4.000) más largos y delgados que en cualquier otra parte (se parecen a los bastones). En esta región la retina está especializada para la discriminación de los detalles y la visión de los colores. La proporción entre conos y células ganglionares es cercana a 1:1. En la fóvea no hay vasos retinianos, lo cual permite que la luz llegue sin obstrucciones hasta el segmento externo de los conos. El epitelio pigmentario y la capa coriocapilar adyacentes también están engrosados en esta región.

La **mácula lútea** rodea la fóvea central y mide alrededor de 5,5 mm de diámetro. Es amarillenta a causa de su contenido del pigmento llamado xantófila. Esta región contiene unos 17.000 conos y adquiere bastones en su periferia. La mácula lútea carece de vasos sanguíneos. Aquí, las células retinianas y sus prolongaciones, en especial las células ganglionares, se apilan a los lados de la fóvea de manera que la luz llegue sin obstáculos a esta región muy sensible de la retina.

Vasos de la retina

La **arteria** y la **vena centrales de la retina**, vasos que pueden verse y examinarse con el oftalmoscopio, transcurren por el centro del nervio óptico y entran o salen del globo ocular a la altura del disco óptico (véase la Fig. 24.2 y la p. 898 correspondientes a la sección sobre el desarrollo embrionario del ojo). La arteria central de la retina provee sustancias nutritivas a las capas retinianas internas. La arteria enseguida se divide en ramas superiores y ramas inferiores, que a su vez se vuelven a dividir en ramas nasales y temporales (véase la Fig. 24.14). El patrón de ramificación de las venas es semejante. Al principio, los vasos transcurren entre el cuerpo vítreo y la capa limitante interna. Hacia lateral se hacen más profundos para distribuirse por las capas retinianas internas. Las ramas de estos vasos forman un plexo capilar que alcanza la capa nuclear interna y, en consecuencia, provee sustancias nutritivas a las capas internas de la retina (capas 6-10; véase las pp. 907-8). El resto de las capas (capas 1-5) se nutre por difusión desde la capa vascular coriocapilar de la coroides. **Las ramas de la arteria central de la retina no se anastomosan entre sí y, por ende, desde el punto de vista anatómico se clasifican como arterias terminales. La inspección del disco óptico y de los vasos retinianos durante el examen oftalmoscópico de un paciente no sólo provee información valiosa sobre el estado el ojo, sino que también permite detectar los signos clínicos iniciales de varias patologías, como la hipertensión endocraneana, la hipertensión arterial, el glaucoma y la diabetes.**

Cristalino

El **cristalino** es una estructura biconvexa, avascular y transparente. Está suspendido de los bordes del cuerpo ciliar a través de las **fibras zonulares** (zónula de Zinn). La tracción de las fibras zonulares determina que el cristalino se aplane. La liberación de la tensión hace que el cristalino se abombe o **acomode** para refractar los rayos luminosos originados cerca del ojo de manera que se enfoquen sobre la retina.

El cristalino tiene tres componentes principales (Fig. 24.15):

- **Cápsula del cristalino** (o **cristaloides**), una lámina basal gruesa de entre 10 y 20 µm de espesor producida por las células del epitelio anterior.
- **Epitelio subcapsular**, una capa de células cúbicas situadas exclusivamente en la superficie anterior del cristalino.
- **Fibras del cristalino**, estructuras derivadas de las células epiteliales subcapsulares.

La **cápsula del cristalino**, que está compuesta principalmente por colágeno tipo IV y proteoglucanos, tiene propiedades elásticas. Además, es más gruesa en el ecuador, donde se fijan las fibras de la zónula.

Las células cúbicas del epitelio subcapsular están comunicadas por medio de **nexos (uniones de hendidura)**. Tienen pocos orgánulos citoplasmáticos y se tiñen pálidamente. La región apical de las células está orientada hacia el centro del cristalino y hacia las **fibras del cristalino**, con las cuales forman complejos de unión. El cristalino aumenta de tamaño durante el crecimiento normal y luego continúa la producción de fibras nuevas por el resto de la vida, aunque a un ritmo cada vez menor. Las fibras del cristalino nuevas se desarrollan a partir de las células del epitelio subcapsular situadas cerca del ecuador (véase la Fig. 24.15). Las células de esta región primero aumentan su altura y luego se diferencian en las fibras características.

Conforme se desarrollan, las fibras del cristalino se alargan mucho y aparecen como estructuras finas y aplanadas. Durante la diferenciación pierden su núcleo y otros orgánulos y se llenan de las proteínas llamadas **cristalinas**. Las fibras del cristalino maduras alcanzan una longitud de 7 a 10 mm, un ancho de 8 a 10 µm y un espesor de 2 µm. Cerca del centro del cristalino, en su núcleo, las fibras están comprimidas y condensadas en un grado tal que se torna imposible reconocerlas individualmente. A pesar de su densidad y su contenido proteico, el cristalino normalmente es transparente (véase la Fig. 24.15). La alta densidad de fibras del cristalino dificulta la obtención de cortes histológicos de rutina carentes de artefactos.

El envejecimiento produce cambios en el cristalino.

Con el envejecimiento, el cristalino pierde en forma gradual su elasticidad y la capacidad de acomodación. Este trastorno, llamado presbiopía, suele aparecer en la cuarta década de la vida. Se corrige fácilmente mediante el uso de anteojos o gafas de lectura o con una lupa.

La pérdida de la transparencia del cristalino o de su cápsula también se asocia con bastante frecuencia con el proceso de envejecimiento. Esta patología, llamada facomatosis o cataratas, puede ser causada por cambios en la conformación de las proteínas o formación de enlaces cruzados entre ellas. La aparición de cataratas también puede estar relacionada con enfermedades metabólicas, hereditarias o de otro tipo, con traumatismos o con la exposición a agentes nocivos (como la radiación ultravioleta). Las cataratas que afectan significativamente la visión suelen corregirse mediante procedimientos quirúrgicos en los que se extirpa el cristalino y se reemplaza por una lente de plástico que se implanta en la cámara posterior.

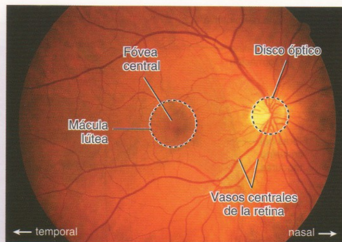
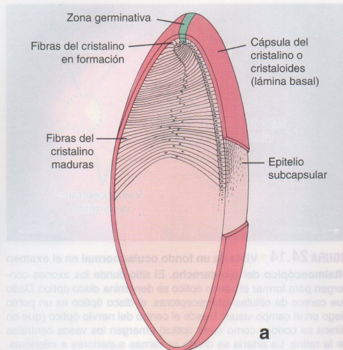


FIGURA 24.14 • **Vista de un fondo ocular normal en el examen oftalmoscópico del ojo derecho.** El sitio donde los axones convergen para formar el nervio óptico se denomina *disco óptico*. Dado que carece de células fotorreceptoras, el disco óptico es un punto ciego en el campo visual. Desde el centro del nervio óptico (que en clínica se conoce como *copa óptica*) emergen los vasos centrales de la retina. La arteria se divide en ramas superiores e inferiores, cada una de las cuales a su vez se subdivide en ramas nasales y temporales (obsérvense las direcciones nasales y temporales en la imagen). Las venas tienen tributarias que siguen un patrón semejante. Lateral con respecto al disco óptico, más o menos a 17 grados (o 2,5 veces el diámetro del disco), la región pigmentada, carente de vasos sanguíneos y de forma apenas oval corresponde a la mácula lútea. La fóvea central, una depresión en el centro de la mácula lútea, también es visible (gentileza del Dr. Renzo A. Zaldivar).

Cuerpo vítreo

El cuerpo vítreo es la sustancia gelatinosa transparente que ocupa la cámara vítrea del segmento posterior del ojo.

El **cuerpo vítreo** está fijado laxamente a las estructuras vecinas, incluida la capa limitante interna de la retina. La porción principal del cuerpo vítreo es un gel homogéneo que contiene alrededor del 99% de agua (humor vítreo), colágeno, glucosaminoglucanos (sobre todo hialuronano) y una pequeña población de células llamadas **hialocitos**. Se cree que estas células sintetizan las fibrillas colágenas y los glucosaminoglucanos del cuerpo vítreo. En los preparados de rutina teñidos con hematoxilina y eosina (H-E) los hialocitos son difíciles de ver. En la microscopia electrónica con frecuencia muestran un RER y un aparato de Golgi bien desarrollados. En la periferia del cuerpo vítreo a veces aparecen fibroblastos y macrófagos. El **conducto hialoideo** (o **conducto de Cloquet**), que no siempre es visible, atraviesa el cuerpo vítreo en una dirección anteroposterior, desde el disco óptico hasta la superficie posterior de la cápsula del cristalino. Es el resto de la vía por donde transcurre la arteria hialoidea durante el desarrollo ocular.



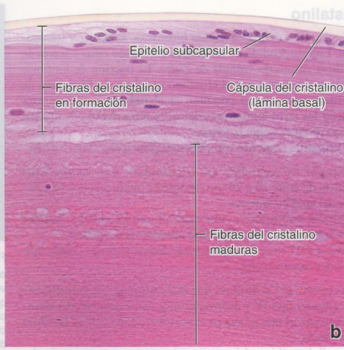


FIGURA 24.15 • **Estructura del cristalino. a.** En este dibujo esquemático del cristalino se indican sus componentes estructurales. Obsérvese que su cápsula (cristaloides) consiste en la lámina basal de las fibras del cristalino y es formada por el epitelio subcapsular ubicado en la superficie anterior del cristalino. Nótese también la zona germinativa situada en la región ecuatorial del cristalino. **b.** Esta microfotografía de la zona germinativa del cristalino (cerca de su ecuador) permite ver con gran aumento el proceso activo de formación de las fibras del cristalino desde el epitelio subcapsular. Obsérvense la cápsula gruesa y la capa subyacente de núcleos de fibras del cristalino durante su diferenciación. Las fibras maduras del cristalino carecen de núcleos. 570 ×.

Estructuras accesorias del ojo

La conjuntiva reviste el espacio entre la superficie interna de los párpados y la superficie anterior del globo ocular alrededor de la córnea.

La **conjuntiva** es una mucosa delgada y transparente que se extiende sobre la esclera desde el limbo esclerocorneal ubicado en el borde lateral de la córnea **(conjuntiva ocular)** y reviste la superficie interna de los párpados **(conjuntiva palpebral)**. Está compuesta por un epitelio estratificado cilíndrico con células caliciformes abundantes que se apoya sobre una lámina propia formada por tejido conjuntivo laxo. La secreción de las células caliciformes es un componente de las lágrimas que bañan el globo ocular.

La conjuntivitis, una inflamación de la conjuntiva que vulgarmente se describe como ojo rojo, se caracteriza por enrojecimiento, irritación y epífora (lagrimeo excesivo). Para más información clínica, véase el Recuadro 24.4.

La función primaria de los párpados es proteger el globo ocular.

La piel de los párpados es fina y elástica para adaptarse a los movimientos palpebrales. Dentro de cada párpado hay una placa flexible de tejido conjuntivo denso y tejido elástico que sirve como esqueleto y recibe el nombre de **placa tarsal** o **tarso**. Su borde inferior libre se extiende hasta el margen palpebral y en su borde superior se fijan las fibras musculares lisas del **músculo tarsal superior (de Müller)**. La superficie posterior de los tarsos está revestida por la conjuntiva (Fig. 24.16). El **músculo orbicular del ojo**, uno de los músculos de la mímica, forma una lámina ovalada fina de fibras musculares esqueléticas orientadas de manera circular que cubren la placa tarsal. Además, el tejido conjuntivo del párpado contiene las fibras tendinosas del **músculo elevador del párpado superior**, que levanta el pliegue palpebral superior (véase la Fig. 24.16).

Además de las glándulas sudoríparas ecrinas, que vierten su secreción directamente sobre la piel, el párpado contiene otros cuatro tipos principales de glándulas (véase la Fig. 24.16):

- **Glándulas tarsales (glándulas de Meibomio)**, que son glándulas sebáceas largas incluidas dentro de los tarsos. Aparecen como estrías verticales amarillentas en el tejido subconjuntival. En el párpado superior hay unas 25, mientras que el párpado inferior sólo tiene unas 20 glándulas tarsales. La secreción sebácea de estas glándulas forma una capa oleosa sobre la película de secreción lagrimal que retarda su evaporación. **El bloqueo del drenaje de la secreción de las glándulas tarsales produce chalazión (lipogranuloma de la glándula tarsal), un trastorno inflamatorio de estas glándulas. Suele presentarse como un quiste indoloro del párpado superior que desaparece después de unos cuantos meses sin ningún tratamiento.**
- **Glándulas sebáceas de las pestañas (glándulas de Zeis)**, que son glándulas sebáceas modificadas pequeñas que se comunican con los folículos de las pestañas en donde vierten sus secreciones. **La infección bacteriana de estas glándulas sebáceas produce un orzuelo (del lat. *hordeolum*), también conocido como perrilla, que consiste en un enrojecimiento sobreelevado y doloroso de la región afectada del párpado.**
- **Glándulas apocrinas de las pestañas (glándulas de Moll)**, que son glándulas sudoríparas pequeñas de conductos excretores sinuosos no ramificados que se inician como espirales simples.
- **Glándulas lagrimales accesorias**, que son glándulas tubuloalve-

• RECUADRO 24.4 Correlación clínica: conjuntivitis

La **conjuntivitis** (*"ojo rojo"*) es la inflamación de la conjuntiva y puede estar focalizada tanto en la conjuntiva palpebral como en la conjuntiva ocular. La persona afectada puede presentarse con signos y síntomas relativamente inespecíficos que comprenden enrojecimiento, irritación y aumento de la secreción lagrimal (Fig. F24.4.1). Los síntomas también pueden simular la presencia de un cuerpo extraño. El uso prolongado de lentes de contacto puede causar una conjuntivitis alérgica o bacteriana y puede ser el primer signo de una oftalmopatía más grave (p. ej., una úlcera de la córnea). En general, el trastorno que dura menos de 4 semanas se clasifica como **conjuntivitis aguda**, mientras que el que se extiende por un período más largo se designa **conjuntivitis crónica**.

La conjuntivitis aguda es causada muy comúnmente por bacterias, varios virus (entre los que se encuentran el HIV, el virus varicela-Zóster [VZV] y el virus del herpes simple [HSV]) o reacciones alérgicas. La conjuntivitis bacteriana con frecuencia produce una secreción purulenta opaca que contiene leucocitos y células epiteliales descamadas. En el examen ocular la secreción purulenta y las papilas conjuntivas contribuyen al diagnóstico diferencial entre la etiología bacteriana y vírica. La conjuntivitis por virus es muy común en los adultos. Desde el punto de vista clínico se presenta como un enrojecimiento difuso de la conjuntiva con folículos linfáticos particularmente abundantes en la conjuntiva palpebral que a menudo se acompañan de linfadenomegalias preauriculares (aumento del tamaño de los ganglios linfáticos preauriculares). La conjuntivitis por virus es muy contagiosa y suele asociarse con una infección reciente de las vías respiratorias superiores. Debe aconsejarse a los pacientes que eviten tocarse los ojos, que se laven las manos con frecuencia y que eviten compartir toallas y paños para el secado de manos.

La conjuntivitis bacteriana suele tratarse con colirios o pomadas con antibióticos. Para la etiología vírica no es necesario un tratamiento antibiótico pero el manejo conservador con lágrimas artificiales para mantener el ojo lubricado puede aliviar los síntomas.

Aunque no hay cura para la conjuntivitis por virus, el alivio sintomático puede lograrse mediante la aplicación de compresas tibias y lágrimas artificiales. Para los casos más rebeldes pueden prescribirse colirios con corticosteroides para reducir las molestias y la inflamación. Sin embargo, el uso prolongado de colirios con corticosteroides aumenta el riesgo de sufrir efectos colaterales. Para el tratamiento de las infecciones complementarias pueden utilizarse colirios con antibióticos. La conjuntivitis por virus suele resolverse en 3 semanas. No obstante, en los casos rebeldes puede tardar más de un mes.

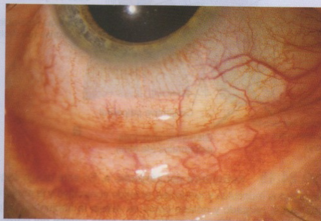


FIGURA F24.4.1 • **Conjuntivitis.** Esta fotografía de la parte inferior del globo ocular con el párpado inferior rebatido muestra una conjuntiva inflamada. Los vasos sanguíneos conjuntivales dilatados son la causa del enrojecimiento moderado del ojo afectado de tumefacción de la conjuntiva. Con frecuencia puede verse una secreción moderada límpida (en la conjuntivitis alérgica) o purulenta (en la conjuntivitis bacteriana) (gentileza del Dr. Renzo A. Zaldivar).

olares compuestas serosas con luces distendidas. Están ubicadas en la superficie interna de los párpados superiores **(glándulas de Wolfring)** y en el fórnix del saco conjuntival **(glándulas de Krause)**.

Todas las glándulas del párpado humano están inervadas por neuronas del sistema nervioso autónomo y su secreción está sincronizada con la de las glándulas lagrimales por un neurotransmisor común, el polipéptido intestinal vasoactivo (VIP).

Las **pestañas** emergen del margen anterior del borde palpebral, por delante de los orificios de desembocadura de las glándulas de Meibomio. Las pestañas son pelos cortos, rígidos y curvos que se distribuyen en dos o tres hileras. Las pestañas en el borde de un mismo párpado pueden tener longitudes y diámetros diferentes.

La glándula lagrimal produce las lágrimas que humedecen la córnea y se introducen en el conducto nasolagrimal.

Las lágrimas son producidas por las **glándulas lagrimales** principales y en un grado menor por las glándulas lagrimales accesorias. La glándula principal está situada bajo la conjuntiva en el ángulo superior externo de la órbita (Fig. 24.17) y consiste en varios lobulillos individuales compuestos de adenómeros tubuloalveolares serosos. Los adenómeros glandulares tienen una luz grande y están formados por células cilíndricas. Las células mioepiteliales, que están debajo del epitelio y por dentro de la lámina basal, contribuyen a la excreción de las lágrimas. De la glándula lagrimal surgen más o menos 12 conductos excretores que se abren en el receso de la conjuntiva que hay justo debajo del párpado superior y se conoce como **fórnix del saco conjuntival**.

Las lágrimas abandonan la superficie ocular a través de los **puntos lagrimales**, que son los orificios proximales pequeños de los **conductillos lagrimales** y están ubicados en el ángulo interno (medial) del ojo. Los conductillos lagrimales superior e inferior se unen para formar el **conductillo lagrimal común**, que desemboca

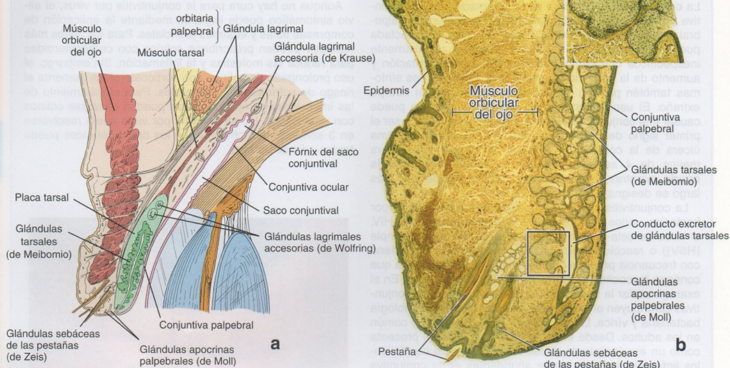


FIGURA 24.16 • **Estructura del párpado. a.** En este dibujo esquemático del párpado superior se pueden ver la piel, los anexos cutáneos, algunos músculos y tendones, el tejido conjuntivo y la conjuntiva. Obsérvese la distribución de las muchas glándulas pequeñas asociadas con el párpado y nótese cómo se refleja la conjuntiva palpebral a la altura del fórnix del saco conjuntival para convertirse en la conjuntiva ocular. **b.** Microfotografía de un corte sagital del párpado teñido con ácido pícrico para que se vean mejor los componentes epiteliales de la piel y la gran cantidad de glándulas. En este preparado el tejido muscular (músculo orbicular del ojo) está teñido de *amarillo* y las células epiteliales de la piel, la conjuntiva y las glándulas están teñidas de *verde*. Obsérvese la abundancia de glándulas en el párpado. La glándula tarsal (de Meibomio) es la más grande y está situada en el tejido conjuntivo denso de los tarsos palpebrales. Esta glándula sebácea secreta hacia conductos excretores que desembocan sobre la superficie palpebral. 20 ×. **Detalle.** Más aumento de una glándula tarsal incluida en el *cuadrado pequeño* que permite ver su estructura de glándula holocrina típica. 60 ×.

en el saco lagrimal. Este saco se continúa con el **conducto nasolagrimal**, que desemboca en la cavidad nasal por debajo del cornete inferior. El saco lagrimal y el conducto nasolagrimal están tapizados por un epitelio seudoestratificado ciliado. **La dacriocistitis es una inflamación del saco lagrimal que a menudo se debe a una obstrucción del conducto nasolagrimal. Puede ser aguda, crónica o congénita. Suele afectar a personas mayores y con mucha frecuencia es secundaria a una estenosis de los conductillos lagrimales.**

Las lágrimas protegen el epitelio corneano y contienen agentes antibacterianos y protectores contra la luz ultravioleta.

Las **lágrimas** mantienen húmedos la conjuntiva y el epitelio corneal y eliminan los materiales extraños de la superficie ocular conforme fluyen sobre la córnea y la conjuntiva hacia el ángulo interno (medial) del ojo (véase la Fig. 24.17). La película lagrimal delgada que cubre la superficie de la córnea no es homogénea porque consiste en una mezcla de productos secretados por las glándulas lagrimales principales, las glándulas lagrimales accesorias, las células caliciformes de la conjuntiva y las glándulas tarsales de los párpados. Contiene proteínas (albúminas lagrimales, lactoferrina), enzimas (lisozima), lípidos, metabolitos, electrolitos y fármacos, estos últimos en el caso de haberse administrado.

La proteína catiónica lagrimal lactoferrina aumenta la actividad de agentes antimicrobianos diversos, como la lisozima.

La contracción coordinada de los músculos extrínsecos del ojo mueve el globo ocular dentro de la órbita.

Hay seis músculos que se fijan a cada globo ocular y se llaman **músculos extrínsecos del ojo** o **músculos extraoculares**. Estos son los músculos rectos medial, lateral, superior e inferior y los músculos oblicuos superior e inferior. El músculo oblicuo superior está inervado por el nervio troclear (nervio craneal IV). El músculo recto lateral está inervado por el nervio abducens (nervio craneal VI). Todos los demás músculos extrínsecos del ojo están inervados por el nervio oculomotor (nervio craneal III). La acción combinada y controlada con precisión de estos músculos permite el movimiento vertical, lateral y de rotación del globo ocular. **Las acciones de los músculos de los dos ojos normalmente están coordinadas de modo que el movimiento de ambos globos oculares coincide (mirada conjugada).**

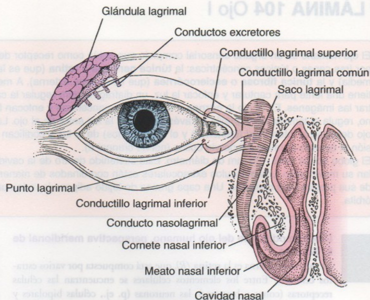


FIGURA 24.17• Diagrama esquemático del ojo y del aparato lagrimal. En este dibujo se muestra la ubicación de la glándula lagrimal y de los componentes del aparato lagrimal, que drena las lágrimas hacia la cavidad nasal.

• LÁMINA 104 Ojo I

El ojo humano es un órgano sensorial complejo que actúa como receptor del aparato de la visión. La pared del globo ocular está compuesta por tres capas o túnicas concéntricas: la **túnica nerviosa** o **retina** (que es la capa interna), la **túnica vascular** o **úvea** (que es la capa intermedia) y la **túnica fibrosa** o **esclerocórnea** (que es la capa externa). A menudo el ojo se compara con una cámara fotográfica simple que tiene una lente para capturar y enfocar la luz, un diafragma para regular la cantidad de rayos luminosos que entran y una película para registrar las imágenes. En el ojo la **córnea** y el **cristalino** concentran y enfocan la luz sobre la **retina**. El **iris**, situado entre la córnea y el cristalino, regula el tamaño de la pupila a través de la cual la luz entra en el ojo. Las **células fotorreceptoras (conos** y **bastones)** de la retina del ojo detectan la intensidad (bastones) y el color (conos) de la luz y codifican los diversos parámetros en impulsos eléctricos para su transmisión al cerebro a través del nervio óptico (nervio craneal II).

El globo ocular mide ~25 mm de diámetro. Está sostenido dentro de la cavidad orbitaria por seis músculos estriados extrínsecos que controlan su movimiento. Los músculos extraoculares están coordinados de manera que los ojos se muevan sincrónica y simétricamente alrededor de sus propios ejes centrales. Una capa gruesa de tejido adiposo lo rodea parcialmente y lo amortigua durante sus movimientos dentro de la órbita.

Dibujo modificado del ojo humano, perspectiva meridional de E. Sobotta

La capa más interna es la **retina** *(R)*, que está compuesta por varios estratos celulares. Entre los elementos celulares se encuentran las células receptoras (conos y bastones), las neuronas (p. ej., células bipolares y ganglionares), las células de sostén y un epitelio pigmentado (véase la Lámina 105). Los componentes receptores de la retina están ubicados en los tres quintos posteriores del globo ocular. En el límite anterior de la capa receptora, la **ora serrata** *(OS)*, la retina se adelgaza y sus componentes no receptores continúan hacia adelante para cubrir la parte posterior o superficie interna del **cuerpo ciliar** *(CB)* y del **iris** *(I)*. Esta prolongación anterior no receptora de la capa interna está muy pigmentada y el pigmento (melanina) se ve en la forma del borde interno negro de estas estructuras.

La **úvea**, que es la capa intermedia del globo ocular, está formada por la coroides, el cuerpo ciliar y el iris. La coroides consiste en una capa vascular; es relativamente delgada y difícil de distinguir en la imagen adjunta, excepto por su ubicación. De acuerdo a esto, la **coroides** *(Ch)* se identifica justo por fuera de la capa pigmentada de la retina. La coroides también está muy pigmentada y el pigmento se ve como una capa bien definida en varios sitios del corte.

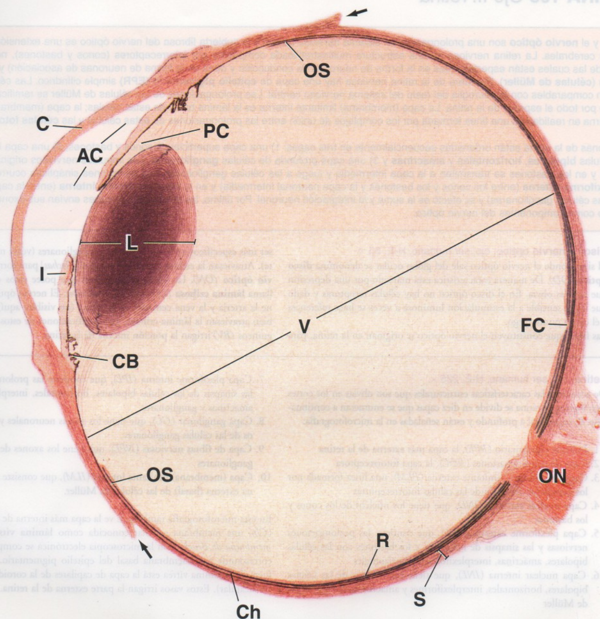
Por delante de la ora serrata la úvea aumenta de espesor y recibe el nombre de cuerpo ciliar *(CB)*. Éste contiene el músculo ciliar (véase la Lámina 106), que efectúa los ajustes del cristalino para el enfoque de la luz. El cuerpo ciliar también posee prolongaciones o procesos a los que están unidas las fibras zonulares. Estas fibras funcionan como ligamentos suspensorios del cristalino *(L)*. El iris *(I)* es el componente más anterior de la úvea y tiene una abertura central, la pupila.

La capa más externa del globo ocular, la **túnica fibrosa**, está formada por la **esclera** *(S)* y la **córnea** *(C)*. Ambas contienen fibras de colágeno como elemento estructural principal; sin embargo, la córnea es transparente y la esclera es opaca. Los músculos extrínsecos del ojo se insertan en la esclera y producen los movimientos del globo ocular. No han quedado incluidos en el preparado salvo por dos regiones pequeñas de inserción muscular *(flechas)* situadas abajo, a la izquierda y arriba, en el centro de la ilustración. En la parte posterior la esclera es perforada por las fibras del **nervio óptico** *(ON)*. La depresión profunda en la retina nerviosa, lateral con respecto al nervio óptico (arriba del *ON* en este dibujo), corresponde a la fóvea central *(FC)*, que es la región más delgada y más sensible de la retina.

El cristalino se considera en la Lámina 107 del atlas. Justo por detrás del cristalino está la gran cavidad ocular llamada **cavidad vítrea** *(V)*, en la que hay un material espeso gelatinoso conocido como humor o cuerpo vítreo. Por delante del cristalino hay dos compartimientos oculares adicionales llenos de líquido: la **cámara anterior** *(AC)* y la **cámara posterior** *(PC)* del ojo, que están separadas por el iris.

REFERENCIAS

AC, cámara anterior
C, córnea
CB, cuerpo ciliar
Ch, coroides
FC, fóvea central
I, iris
L, cristalino
ON, nervio óptico
OS, ora serrata
PC, cámara posterior
R, retina
S, esclera
V, cámara vítrea
flechas, inserciones musculares


OS
C
PC
AC
L
I
V
FC
CB
OS
ON
R
S
Ch

• LÁMINA 105 Ojo II: retina

La **retina** y el **nervio óptico** son una prolongación del sistema nervioso central y la cubierta fibrosa del nervio óptico es una extensión de las meninges cerebrales. La retina nerviosa es una estructura multiestratificada compuesta por fotorreceptores (conos y bastones), neuronas (algunas de las cuales están especializadas en la forma de neuronas de conducción y otras en la forma de neuronas de asociación) y células de sostén (**células de Müller**). Por fuera de la retina nerviosa hay una capa de **epitelio pigmentario (EPR)** simple cilíndrico. Las células de Müller son comparables con la neuroglia del resto del sistema nervioso central. Las prolongaciones de las células de Müller se ramifican prácticamente por todo el espesor de la retina. La capa (membrana) limitante interna es la lámina basal de estas células; la capa (membrana) limitante externa en realidad es una línea formada por los complejos de unión entre las prolongaciones de estas células y las **células fotorreceptoras**.

Las neuronas de la retina están ordenadas secuencialmente en tres capas: 1) una capa superficial de conos y bastones, 2) una capa intermedia de células **bipolares**, **horizontales** y **amacrinas** y 3) una capa profunda de células **ganglionares**. Los impulsos nerviosos originados en los conos y en los bastones se transmiten a la capa intermedia y luego a las células ganglionares. Las conexiones sinápticas ocurren en la **capa plexiforme externa** (entre los conos y los bastones y la capa neuronal intermedia) y en la **capa plexiforme interna** (entre la capa intermedia y las células ganglionares) y su efecto es la suma y la integración neuronal. Por último, las células ganglionares envían sus axones hacia el cerebro como componentes del nervio óptico.

Disco y nervio óptico, ojo, ser humano, H-E, 65 ×.

El sitio donde el nervio óptico sale del globo ocular se denomina **disco óptico** *(OD)*. De manera característica está marcado por una depresión que aquí es obvia. En el disco óptico no hay células receptoras y dado que no es sensible a la estimulación luminosa a veces se hace referencia a él como punto ciego.

Las fibras que constituyen el nervio óptico se originan en la retina, para ser más específicos en la capa de células ganglionares (véase más adelante). Atraviesan la esclera por varios orificios *(flechas)* para formar el **nervio óptico** *(ON)*. La región de la esclera que posee estos orificios se llama **lámina cribosa** *(LC)* o placa cribiforme. El nervio óptico contiene la arteria y la vena centrales de la retina (no visibles aquí) que también atraviesan la lámina cribosa. Las ramificaciones de estos vasos sanguíneos *(BV)* irrigan la porción interna de la retina.

Retina, ojo, ser humano, H-E, 325 ×.

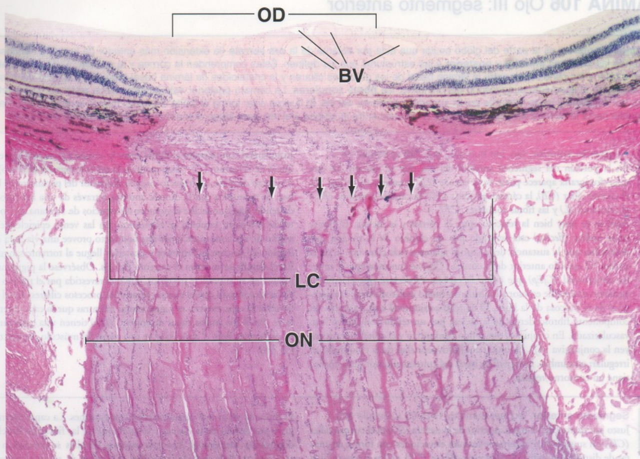
De acuerdo a las características estructurales que son obvias en los cortes histológicos, la retina se divide en diez capas que se enumeran a continuación de superficial a profundo y están señaladas en la microfotografía:

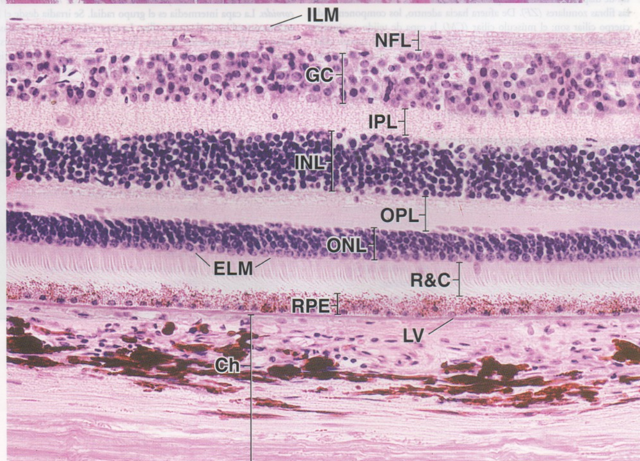
1. Epitelio pigmentario (*RPE*), la capa más externa de la retina
2. Capa de conos y bastones (*R&C*), la capa fotorreceptora
3. Capa (membrana) limitante externa (*ELM*), una línea formada por los complejos de unión de las células fotorreceptoras
4. Capa nuclear externa (*ONL*), que tiene los núcleos de los conos y los bastones
5. Capa plexiforme externa (*OPL*), que contiene las prolongaciones nerviosas y las sinapsis de los conos y los bastones con las células bipolares, amacrinas, interplexiformes y horizontales
6. Capa nuclear interna (*INL*), que tiene los núcleos de las células bipolares, horizontales, interplexiformes y amacrinas y de las células de Müller
7. Capa plexiforme interna (*IPL*), que contiene las prolongaciones y las sinapsis de las células bipolares, horizontales, interplexiformes, amacrinas y ganglionares
8. Capa ganglionar (*GC*), que tiene los somas neuronales y los núcleos de las células ganglionares
9. Capa de fibras nerviosas (*NFL*), que tiene los axones de las células ganglionares
10. Capa (membrana) limitante interna (*ILM*), que consiste en la lámina externa (basal) de las células de Müller.

En esta microfotografía también se ve la capa más interna de la coroides (*Ch*), una membrana acelular conocida como **lámina vítrea** *(LV)* o *membrana de Bruch*. Con la microscopia electrónica se comprueba que corresponde a la membrana basal del epitelio pigmentario. Justo por fuera de la lámina vítrea está la capa de capilares de la coroides (lámina coriocapilar). Estos vasos irrigan la parte externa de la retina.

REFERENCIAS

BV, vasos sanguíneos
Ch, coroides
ELM, capa (membrana) limitante externa
GC, capa ganglionar
ILM, capa (membrana) limitante interna
INL, capa nuclear interna (núcleos de las células bipolares, horizontales, amacrinas y de Müller)
IPL, capa plexiforme interna
LC, lámina cribosa
LV, lámina vítrea
NFL, capa de fibras del nervio óptico
OD, disco óptico
ON, nervio óptico
ONL, capa nuclear externa (núcleos de las células receptoras conos y bastones)
OPL, capa plexiforme externa
RPE, epitelio pigmentario
R&C, capa de conos y bastones
flechas, orificios en la esclera (lámina cribosa)


OD
BV
LC
ON


ILM
NFL
GC
IPL
INL
OPL
ONL
ELM
R&C
RPE
LV
Ch

• LÁMINA 106 Ojo III: segmento anterior

El **segmento anterior** es la parte del globo ocular que está por delante de la **ora serrata** (la extensión más anterior de la retina nerviosa) y comprende las **cámaras anterior** y **posterior** y las estructuras que las definen. Éstas comprenden la córnea y la esclera, el iris, el cristalino, el cuerpo ciliar y las conexiones entre la lámina basal de los procesos ciliares y la cristaloides (la lámina basal gruesa del epitelio del cristalino) que forman el ligamento suspensorio del cristalino, las **fibras zonulares**. La cámara posterior está limitada hacia atrás por la superficie anterior del cristalino y hacia adelante por la superficie posterior del iris. El cuerpo ciliar forma el límite lateral. El humor acuoso fluye a través de la pupila hacia la cámara anterior, que ocupa el espacio entre la córnea y el iris, para luego drenar hacia el **conducto de Schlemm**.

Segmento anterior, ojo, ser humano, H-E, 45 ×; detalle 75 ×.
En la porción del segmento anterior del ojo que se muestra en esta microfotografía aparece parte de la córnea *(C)*, la esclera *(S)*, el iris *(I)*, el cuerpo ciliar *(CB)*, la cámara anterior *(AC)*, la cámara posterior *(PC)*, el cristalino *(L)* y las fibras zonulares *(ZF)*.
Aquí se ve muy bien la relación entre la córnea y la esclera. El límite entre ambas *(flechas)* está señalado por un cambio de la tinción que determina que la sustancia de la córnea aparezca más clara que la de la esclera. El epitelio anterior de la córnea *(CEp)* se continúa con el epitelio conjuntival *(CjEp)* que cubre la esclera. Obsérvese que el epitelio aumenta mucho de espesor a la altura del limbo esclerocorneal y se parece al de la mucosa de la boca. El epitelio conjuntival está separado del componente fibroso denso de la esclera por un tejido conjuntivo laxo vascularizado. En conjunto, este tejido conjuntivo y el epitelio constituyen la conjuntiva *(Cj)*. La unión conjuntivoepitelial de la conjuntiva es irregular; en cambio, la superficie basal del epitelio anterior de la córnea tiene un contorno regular.

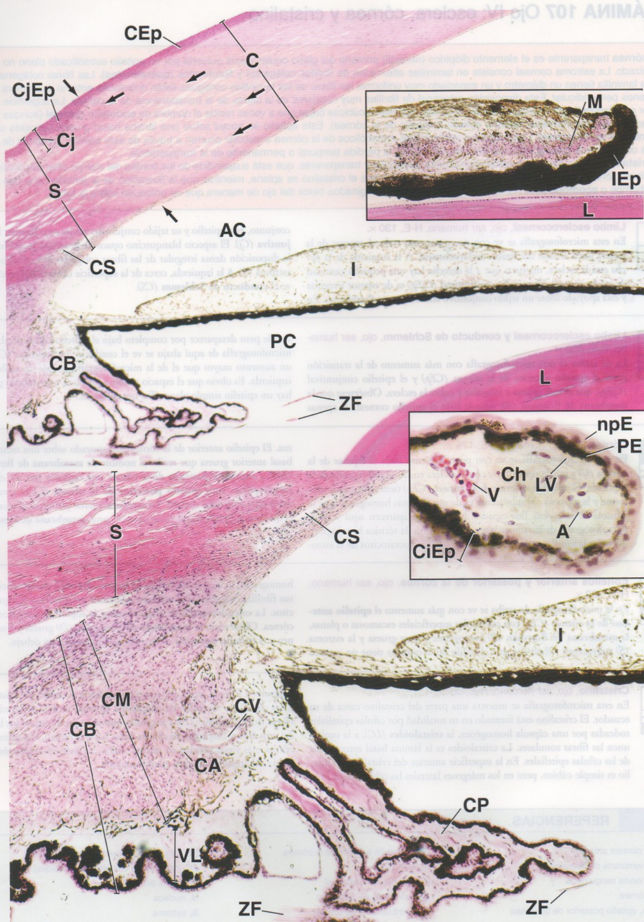
Justo lateral con respecto al límite entre la córnea y la esclera está el conducto de Schlemm (*CS;* véase también la microfotografía de abajo). Este conducto describe un trayecto circular alrededor del perímetro de la córnea. Se comunica con la cámara anterior a través de una red trabecular de tejido laxo que recibe el nombre de espacios de Fontana. El conducto de Schlemm también se comunica con las venas epiesclerales. Por medio de sus comunicaciones este conducto provee una vía para que el líquido de las cámaras anterior y posterior llegue al torrente sanguíneo.
En el **detalle** se muestra el extremo del iris. Obsérvese la pigmentación intensa en su superficie posterior, que está revestida por el mismo epitelio biestratificado que el cuerpo ciliar y los procesos ciliares. En el epitelio ciliar la capa externa es pigmentada, mientras que la capa interna no lo es. En el iris ambas capas de epitelio *(IEp)* tienen una gran cantidad de pigmento. Bajo el epitelio se ve una parte del músculo constrictor del iris *(M)*.

Segmento anterior, ojo, ser humano, H-E, 90 ×; detalle 350 ×.
Justo por dentro del margen anterior de la esclera *(S)* está el cuerpo ciliar *(CB)*. En su superficie interna se forman elevaciones con forma de crestas de disposición radial, los procesos ciliares *(CP)*, en los cuales se fijan las fibras zonulares *(ZF)*. De afuera hacia adentro, los componentes del cuerpo ciliar son: el músculo ciliar *(CM)*, la capa de tejido conjuntivo (vascular) *(VL)* que corresponde a la cubierta coroidea del cuerpo ciliar, la membrana o lámina vítrea (*LV,* **detalle**) y el epitelio ciliar (*CiEp,* **detalle**). El epitelio ciliar está formado por dos capas **(detalle)**: la capa pigmentada *(PE)* y la capa no pigmentada *(npE)*. La lámina vítrea es una continuación de la misma capa de la coroides; es la membrana basal de las células epiteliales ciliares pigmentadas.

El músculo ciliar está organizado en tres patrones. La capa externa está justo por debajo de la esclera y se compone de las fibras de Brücke, de disposición meridional. Las más externas de ellas se continúan hacia atrás dentro de la coroides y reciben el nombre de *músculo tensor de la coroides.* La capa intermedia es el grupo radial. Se irradia desde el limbo esclerocorneal hacia el cuerpo ciliar. La capa más interna de células musculares es de disposición circular. Éstas se ven en corte transversal. La arteria (*CA;* apenas distinguible) y la vena *(CV)* circulares del iris, que también aparecen seccionadas transversalmente, están justo delante del grupo circular de células musculares.

REFERENCIAS

A, arteria
AC, cámara anterior
C, córnea
CA, arteria circular
CB, cuerpo ciliar
CEp, epitelio anterior de la córnea
Ch, coroides
CiEp, epitelio ciliar
Cj, conjuntiva
CjEp, epitelio conjuntival
CM, músculo ciliar
CP, procesos ciliares
CS, conducto de Schlemm
CV, vena circular
I, iris
IEp, epitelio del iris
L, cristalino
LV, lámina vítrea
M, músculo constrictor del iris
npE, capa no pigmentada del epitelio ciliar
PC, cámara posterior
PE, capa pigmentada del epitelio ciliar
S, esclera
V, vena
VL, capa vascular (del cuerpo ciliar)
ZF, fibras zonulares
flechas, límite entre la córnea y la esclera


CEp
C
CjEp
Cj
S
CS
AC
I
PC
CB
ZF
M
IEp
L
npE
PE
Ch
LV
V
A
CiEp
S
CS
I
CM
CV
CB
CA
CP
VL
ZF
ZF

• LÁMINA 107 Ojo IV: esclera, córnea y cristalino

La **córnea** transparente es el elemento dióptrico (refráctil) primario del globo ocular y está cubierta por un epitelio estratificado plano no queratinizado. La estroma corneal consiste en laminillas alternadas de fibrillas colágenas y fibroblastos (**queratocitos**). Las fibras colágenas en cada laminilla tienen un diámetro y un espaciado muy uniforme; las fibras de las laminillas contiguas están orientadas entre sí de manera más o menos perpendicular. Esta disposición ortogonal de fibrillas muy regulares es la causa de la transparencia de la córnea. La superficie posterior está tapizada por una capa simple de células epiteliales cúbicas bajas que a veces recibe el nombre de **endotelio corneal** (aunque para evitar confusiones conviene llamarlo epitelio posterior de la córnea). Este epitelio se apoya sobre una lámina basal gruesa conocida como **membrana de Descemet**. Casi todos los intercambios metabólicos de la córnea avascular ocurren a través de este epitelio. La lesión de esta capa conduce a la tumefacción corneal y puede causar la pérdida temporal o permanente de la transparencia.
El **cristalino** es una estructura epitelial biconvexa, avascular y transparente, que está suspendida de los bordes del cuerpo ciliar por medio de las fibras zonulares. La tracción de estas fibras determina que el cristalino se aplane, mientras que la liberación de la tensión hace que éste se abombe o **acomode** para refractar los rayos luminosos originados cerca del ojo de manera que se enfoquen sobre la retina.

Limbo esclerocorneal, ojo, ser humano, H-E, 130 ×.
En esta microfotografía se ve con poco aumento todo el espesor de la esclera justo al lado del **limbo esclerocorneal**. A la izquierda de la *flecha* está la esclera, mientras que a la derecha hay una pequeña cantidad de tejido corneal. El **epitelio conjuntival** *(CjEp)* es de espesor irregular y está apoyado sobre un tejido conjuntivo laxo con vasos abundantes. En conjunto, este epitelio y su tejido conjuntivo subyacente forman la **conjuntiva** *(Cj)*. El aspecto blanquecino opaco de la esclera es producto de la disposición densa irregular de las fibras colágenas que constituyen la estroma *(S)*. A la izquierda, cerca de la superficie interna de la esclera, se ve el **conducto de Schlemm** *(CS)*.

Limbo esclerocorneal y conducto de Schlemm, ojo, ser humano, H-E, 360 ×.
La de arriba es una microfotografía con más aumento de la transición entre el epitelio anterior de la córnea *(CEp)* y el epitelio conjuntival *(CjEp)*, que es más grueso e irregular y cubre la esclera. Obsérvese que la membrana de Bowman *(B)*, situada bajo el epitelio corneal, es apenas visible pero desaparece por completo bajo el epitelio conjuntival. En la microfotografía de aquí abajo se ve el conducto de Schlemm *(CS)* con un aumento mayor que el de la microfotografía grande de arriba, a la izquierda. Es obvio que el espacio visible aquí no es un artefacto porque hay un epitelio simple plano *(En)* que lo tapiza.

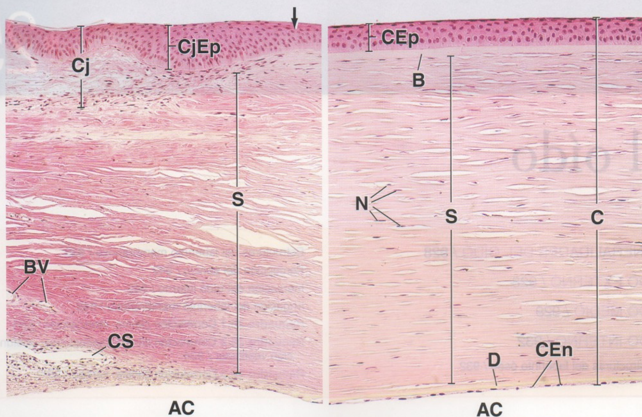
Córnea, ojo, ser humano, H-E, 175 ×.
En esta microfotografía se ve con poco aumento todo el espesor de la **córnea** *(C)* y puede compararse con la esclera en la microfotografía de la izquierda. El **epitelio anterior de la córnea** *(CEp)* tiene un espesor uniforme y la estroma *(S)* subyacente es de aspecto más homogéneo que la estroma de la esclera (los espacios blancos que aparecen aquí y en la microfotografía de la izquierda son artefactos de la técnica histológica). Entre las laminillas están los núcleos *(N)* de los queratocitos de la estroma. El epitelio anterior de la córnea está apoyado sobre una membrana basal anterior gruesa que recibe el nombre de **membrana de Bowman** *(B)*. La superficie posterior de la córnea está tapizada por un epitelio simple plano. Este **epitelio posterior de la córnea** *(CEn)* a veces se denomina endotelio corneal. La membrana basal posterior gruesa sobre la que está apoyado el epitelio se conoce como **membrana de Descemet** *(D)*.

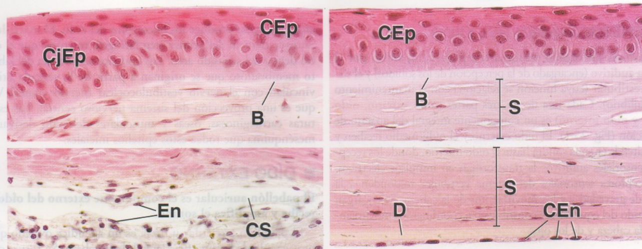
Epitelios anterior y posterior de la córnea, ojo, ser humano, H-E, 360 ×.
En la microfotografía de arriba se ve con más aumento el **epitelio anterior de la córnea** *(CEp)* con sus células superficiales escamosas o planas, la **membrana de Bowman** *(B)* homogénea y muy gruesa y la estroma *(S)* subyacente. Obsérvese que el tejido de la estroma tiene un aspecto homogéneo, lo cual es un reflejo de la gran densidad de agrupación de sus fibrillas colágenas. Los núcleos aplanados pertenecen a los queratocitos. La microfotografía de abajo muestra la superficie posterior de la córnea. Obsérvense la **membrana de Descemet** *(D)* gruesa y homogénea y el **epitelio posterior de la córnea** *(CEn)* que está debajo.

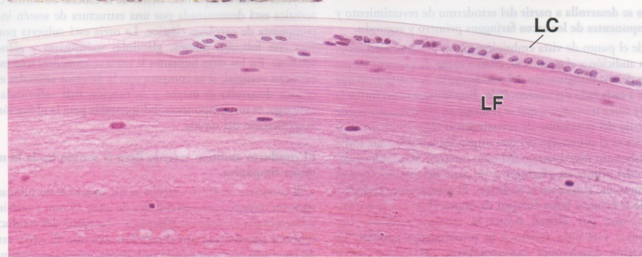
Cristalino, ojo, ser humano, H-E, 360 ×.
En esta microfotografía se muestra una parte del cristalino cerca de su ecuador. El cristalino está formado en su totalidad por células epiteliales rodeadas por una cápsula homogénea, la **cristaloides** *(LC)*, a la cual se unen las fibras zonulares. La cristaloides es la lámina basal muy gruesa de las células epiteliales. En la superficie anterior del cristalino el epitelio es simple cúbico, pero en los márgenes laterales las células están muy alargadas y forman capas que se extienden hacia el centro del cristalino. Estas columnas alargadas de citoplasma epitelial reciben el nombre de **fibras del cristalino** *(LF)*. Las células nuevas se producen en los bordes del cristalino y desplazan las células viejas hacia el centro. Por último, las células más viejas pierden su núcleo, como es obvio en la porción profunda del cristalino de esta microfotografía.

REFERENCIAS

AC, cámara anterior
B, membrana de Bowman
BV, vasos sanguíneos
C, córnea
CEn, epitelio posterior de la córnea
CEp, epitelio anterior de la córnea
Cj, conjuntiva
CjEp, epitelio conjuntival
CS, conducto de Schlemm
D, membrana de Descemet
En, células del epitelio de revestimiento
LC, cápsula del cristalino (cristaloides)
LF, fibras del cristalino
N, núcleos
S, estroma


Cj
CjEp
S
BV
CS
AC
CEp
B
N
S
C
D
CEn
AC


CEp
CjEp
B
En
CS
CEp
B
S
S
D
CEn


LC
LF

El oído

GENERALIDADES DEL OÍDO

El **oído** es un órgano sensorial complejo compartido por el **sistema auditivo** (encargado de la percepción de los sonidos) y el **sistema vestibular** (cuya función se relaciona con el mantenimiento del equilibrio). Cada una de sus tres partes (**oído externo**, **oído medio** y **oído interno**) es un componente integral del aparato de la audición (Fig. 25.1). El oído externo y el oído medio reciben y transmiten la energía sonora hasta el oído interno, donde los receptores sensoriales auditivos la transforman en impulsos eléctricos. Los receptores sensoriales del sistema vestibular responden a la fuerza de gravedad y a los movimientos de la cabeza. Se encargan del sentido del equilibrio y contribuyen a coordinar los movimientos de la cabeza y de los ojos.

El oído se desarrolla a partir del ectodermo de revestimiento y de componentes de los arcos faríngeos primero y segundo.

Desde el punto de vista embriológico, las funciones del oído, o sea la audición y el equilibrio, están a cargo de estructuras que derivan de una invaginación del ectodermo de revestimiento que aparece a cada lado del mielencéfalo. Esta invaginación forma la **vesícula ótica** u **otocisto**, que se sumerge en el mesénquima que hay debajo del ectodermo de revestimiento (Fig. 25.2). La vesícula ótica es el primordio del que surgen los epitelios que revisten el laberinto membranoso del oído interno. Más tarde el desarrollo del primer arco faríngeo y de parte del segundo provee estructuras que aumentan la audición. El componente endodérmico de la primera bolsa faríngea da origen al **receso tubotimpánico**, que por último forma la **trompa auditiva (de Eustaquio)** y el **oído medio** y su revestimiento epitelial. La invaginación ectodérmica correspondiente del **primer surco faríngeo** da origen al **conducto auditivo externo** y a su revestimiento epitelial (véase la Fig. 25.2). El tejido conjuntivo de los arcos faríngeos produce los huesecillos del oído. El **martillo** y el **yunque** derivan del primer arco faríngeo, mientras que el **estribo** deriva del segundo arco. Los epitelios sensoriales del laberinto membranoso que se originan a partir de la vesícula ótica se vinculan con el nervio vestibulococlear (nervio craneal VIII), que es una proyección del sistema nervioso central. Las estructuras cartilaginosas, óseas y musculares del oído derivan del mesénquima que rodea estos epitelios iniciales.

OÍDO EXTERNO

El pabellón auricular es el componente externo del oído que recibe y amplifica el sonido.

El **pabellón auricular** u **oreja** es un apéndice ovalado que se proyecta desde la superficie lateral de la cabeza. Su forma característica está determinada por una estructura de sostén interna compuesta de cartílago elástico. La oreja está cubierta por piel fina con folículos pilosos, glándulas sudoríparas y glándulas sebáceas. En los seres humanos la oreja se considera una estructura casi vestigial, si se compara con la de otros animales en los que su desarrollo es mayor y su función más sofisticada. Sin embargo, es un componente indispensable para la ubicación y la amplificación del sonido.

El conducto auditivo externo lleva el sonido hacia la membrana timpánica.

El **conducto auditivo externo** es un espacio aéreo tubular que sigue un trayecto curvo en S itálica de unos 25 mm y termina en la **membrana timpánica (tímpano)**. La pared del conducto se continúa lateralmente con el pabellón auricular. El tercio externo del conducto tiene una pared cartilaginosa que está en continuidad con el cartílago elástico de la oreja. Los dos tercios internos están contenidos dentro del hueso temporal.

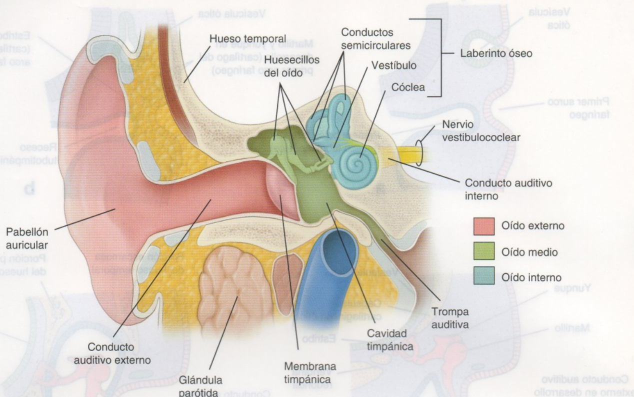


FIGURA 25.1 • **Dibujo de las tres divisiones del oído.** Las tres divisiones del oído están representadas en colores diferentes y consisten en el oído externo (pabellón auricular y conducto auditivo externo) *(en color rosa)*, el oído medio (cavidad timpánica, huesecillos del oído, membrana timpánica y trompa auditiva) *(en verde)* y el oído interno con su laberinto óseo (conductos semicirculares, vestíbulo y cóclea) *(en azul)* y su laberinto membranoso (no visible).

La porción lateral (externa) del conducto está revestida por piel que contiene folículos pilosos, glándulas sebáceas y **glándulas ceruminosas**, pero carece de glándulas sudoríparas ecrinas. Las glándulas ceruminosas, que son tubulares enrolladas, se parecen mucho a las glándulas apocrinas de la región axilar. Su secreción se mezcla con la de las glándulas sebáceas y con células descamadas para formar el **cerumen** o cera del oído. **El cerumen lubrica la piel y reviste los pelos del conducto para impedir la entrada de partículas extrañas en el oído. Sin embargo, la acumulación excesiva de cerumen puede ocluir el conducto y causar una hipoacusia de conducción.** La porción medial (interna) del conducto auditivo externo, que está situada dentro del hueso temporal, tiene una piel más fina con menos pelos y glándulas.

■ OÍDO MEDIO

El oído medio es una cavidad llena de aire que contiene tres huesos pequeños, los huesecillos del oído.

El **oído medio** consiste en un espacio lleno de aire, llamado **cavidad timpánica**, que está situado dentro del hueso temporal (Fig. 25.3). La cavidad timpánica es atravesada por tres huesos pequeños, los **huesecillos del oído**, que están conectados por medio de dos articulaciones móviles. Al oído medio también pertenece la **trompa auditiva (trompa de Eustaquio)**, así como los músculos que mueven los huesecillos. El límite anterior del oído medio es el inicio de la trompa auditiva, mientras que el límite posterior corresponde al hueso esponjoso de la **apófisis mastoides**, que contiene el antro mastoideo y otros espacios aéreos más pequeños llamados celdas mastoideas. El límite lateral es la **membrana timpánica**, mientras que el límite medial consiste en la pared ósea del oído interno.

El oído medio funciona como un verdadero transformador de energía mecánica. Su función primaria consiste en convertir las ondas sonoras (vibraciones del aire) que llegan desde el conducto auditivo externo en vibraciones mecánicas que se transmiten al oído interno. Dos orificios en la pared medial del oído medio, la **ventana oval (ventana vestibular)** y la **ventana redonda (ventana coclear)**, son componentes indispensables para este proceso de conversión.

La membrana timpánica separa el conducto auditivo externo del oído medio.

La **membrana timpánica (tímpano)** tiene la forma de un cono irregular cuyo vértice coincide con el ombligo que corresponde al extremo del manubrio del martillo. En el examen otoscópico del oído normal el tímpano tiene un color gris claro y su superficie refleja un cono de luz (reflejo lumínico) (Fig. 25.4). El martillo es uno de los tres huesecillos que se encuentran en el oído medio y el único que está adherido a la membrana timpánica (véase la Fig. 25.1). Esta membrana es el límite medial (interno) del conducto auditivo externo y la pared lateral (externa) del oído medio (Fig. 25.5). Desde afuera hacia adentro, las capas del tímpano son:

- La piel del conducto auditivo externo
- Un centro de fibras colágenas de disposición radial y circular
- La membrana mucosa del oído medio

Las ondas sonoras hacen vibrar la membrana timpánica y estas vibraciones se transmiten a la cadena de huesecillos que

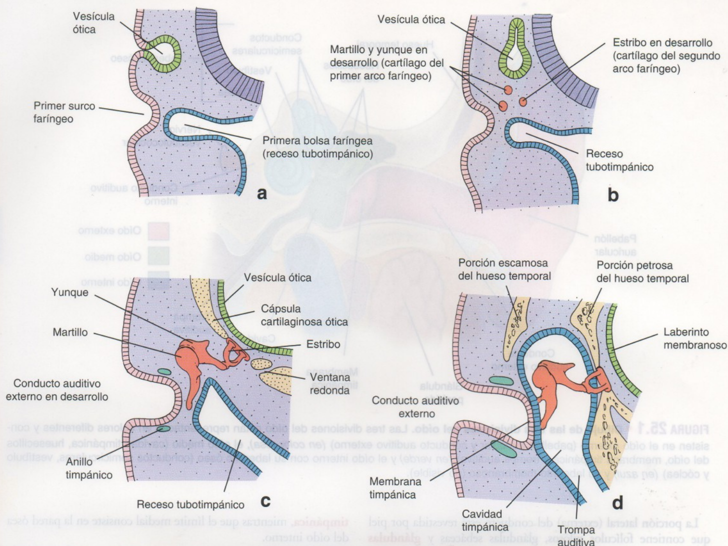


FIGURA 25.2 • Dibujos esquemáticos que ilustran el desarrollo embrionario del oído. a. En este dibujo se muestra la relación de la vesícula ótica (otocisto) derivada del ectodermo de revestimiento con el primer arco faríngeo durante la cuarta semana del desarrollo embrionario. **b.** La vesícula ótica se sumerge profundamente en el tejido mesenquimático para luego convertirse en el laberinto membranoso. Obsérvese el desarrollo del receso tubotimpánico tapizado por endodermo que en el futuro formará la cavidad del oído medio y la trompa auditiva. Además, una acumulación de mesénquima de los arcos faríngeos primero y segundo da origen a los huesecillos del oído. **c.** En esta etapa evolutiva ulterior el primer surco faríngeo crece hacia el receso tubotimpánico en desarrollo. Los huesecillos del oído quedarán ubicados dentro de la cavidad timpánica. **d.** En esta etapa avanzada del desarrollo se ve cómo la membrana timpánica se forma a partir de las tres capas germinativas: ectodermo de revestimiento, mesodermo y endodermo. Obsérvese que la pared de la vesícula ótica forma el laberinto membranoso.

vinculan el oído externo con el oído interno. La perforación de la membrana timpánica puede causar trastornos auditivos temporales o permanentes.

Los huesecillos del oído conectan la membrana timpánica con la ventana oval.

Los **tres huesecillos del oído** (el martillo, el yunque y el estribo) forman una cadena que atraviesa la cavidad del oído medio (Fig. 25.6) y conecta la membrana timpánica con la ventana oval. Estos huesos actúan como un sistema de palancas que aumenta la fuerza transmitida hacia el estribo desde la membrana timpánica vibrátil por medio de la disminución de la proporción de sus amplitudes de oscilación. Los huesecillos contribuyen a convertir las ondas sonoras (es decir, las vibraciones aéreas) en vibraciones mecánicas (hidráulicas) en los tejidos y en cavidades llenas de líquido. Articulaciones sinoviales móviles conectan los huesecillos, que reciben sus nombres de acuerdo a su forma aproximada:

- **Martillo (malleus)**, que está adherido a la membrana timpánica y se articula con el yunque.
- **Yunque (incus)**, que es el más grande de los huesecillos y vincula el martillo con el estribo.
- **Estribo (stapes)**, cuya base encaja en la ventana oval y actúa como un pequeño pistón sobre el líquido coclear.

Las enfermedades que afectan el conducto auditivo externo, la membrana timpánica o los huesecillos del oído son la causa de las **hipoacusias de conducción** (véanse los Recuadros 25.1 y 25.2).

Dos músculos se insertan en los huesecillos y afectan su movimiento.

El **músculo tensor del tímpano** está situado en un conducto óseo por arriba de la trompa auditiva y su tendón se inserta en el martillo. La contracción de este músculo aumenta la tensión de la

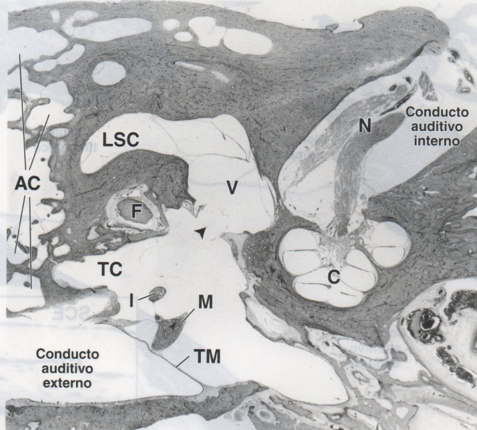


FIGURA 25.3 • Corte horizontal a través de un hueso temporal humano. Aquí se muestran las relaciones de las tres divisiones del oído dentro del hueso temporal. La membrana timpánica (*TM*) separa el conducto auditivo externo de la cavidad timpánica (*TC*). Dentro de esta cavidad aparecen cortes del martillo (*M*) y del yunque (*I*). La pared posterior de la cavidad timpánica está en relación con las celdas mastoideas (*AC*), mientras que la pared lateral está formada principalmente por la membrana timpánica. La ventana oval (*punta de flecha*), que permite la comunicación con el oído interno, se ve en la pared medial de la cavidad (el estribo se ha retirado). Cerca de la ventana oval aparece el nervio facial (*F*). Se identifican la cóclea (*C*), el vestíbulo (*V*) y una parte del conducto semicircular lateral o externo (*LSC*) del laberinto óseo. Dentro del conducto auditivo interno pueden verse las divisiones coclear y vestibular del nervio craneal VIII (*N*). 65 ×.

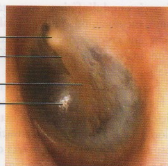


FIGURA 25.4 • La membrana timpánica en el examen otoscópico del oído externo. Esta fotografía muestra la membrana timpánica izquierda vista con el otoscopio en el examen del conducto auditivo externo. Las características visibles comprenden el manubrio del martillo con su adhesión a la membrana timpánica, el ombligo a la altura del extremo del manubrio y la apófisis lateral del martillo que sobresale. Obsérvese el cono de luz (reflejo luminoso) que suele identificarse extendiéndose en sentido anteroinferior desde el ombligo de la membrana timpánica (gentileza del Dr. Eric J. Moore, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota).

membrana timpánica. El **músculo estapedio** surge de una eminencia ósea en la pared posterior del oído medio; su tendón se inserta en el estribo. La contracción del músculo estapedio amortigua el movimiento del estribo a la altura de la ventana oval. El músculo estapedio tiene sólo unos pocos milímetros de longitud y es el músculo esquelético más pequeño de toda la economía.

Los dos músculos del oído medio participan en un reflejo protector llamado **reflejo de atenuación**. La contracción de estos músculos torna más rígida la cadena de huesecillos del oído y así reduce la transmisión de las vibraciones hacia el oído interno. Este reflejo protege el oído interno de los efectos deletéreos de los sonidos de gran intensidad.

La trompa auditiva permite la comunicación del oído medio con la nasofaringe.

La **trompa auditiva (trompa de Eustaquio)** es un conducto estrecho y aplanado que mide alrededor de 3,5 cm de longitud. El epitelio de revestimiento de la trompa es seudoestratificado cilíndrico ciliado y más o menos un quinto está compuesto por células caliciformes. Permite la entrada de aire en el oído medio e iguala la presión de la cavidad timpánica con la presión atmosférica. **Las pare-**

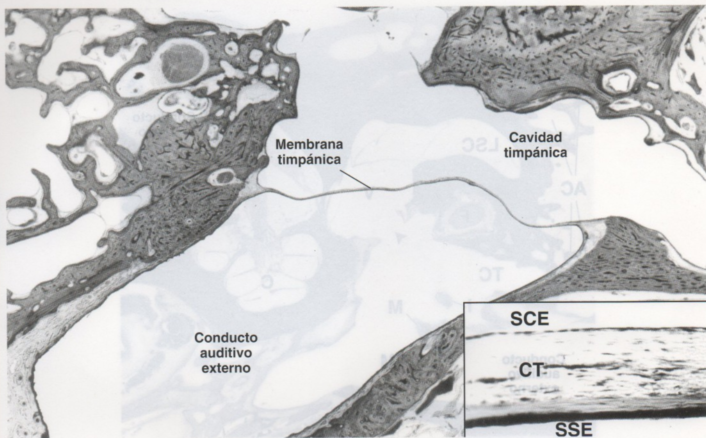


FIGURA 25.5 • **Corte transversal de una membrana timpánica humana.** En esta microfotografía pueden verse la membrana timpánica, el conducto auditivo externo y la cavidad timpánica. 9 ×. **Detalle.** Membrana timpánica vista con más aumento. El epitelio que tapiza la superficie externa de la membrana es estratificado plano (*SSE*), mientras que el de la superficie interna es simple y está formado por células cúbicas bajas (*SCE*). Entre las dos capas epiteliales hay una capa intermedia de tejido conjuntivo (*CT*). 190 ×.

des de la trompa normalmente están adosadas pero se separan durante el bostezo y la deglución. Es común que las infecciones se diseminen desde la faringe hacia el oído medio a través de la trompa auditiva (lo cual causa otitis media). A la altura del orificio faríngeo de la trompa auditiva suele haber una pequeña acumulación de tejido linfático, la **amígdala tubárica.**

Las celdas aéreas mastoideas se extienden desde el oído medio hacia el interior del hueso temporal.

Un sistema de **celdillas aéreas** se proyecta dentro de la porción mastoidea del hueso temporal desde el oído medio. El revestimiento epitelial de estas celdas mastoideas es continuo con el de la cavidad timpánica y está apoyado sobre el periostio. Esta continuidad permite que las infecciones del oído medio se diseminen por estas celdas y causen **mastoiditis**. Antes del advenimiento de los antibióticos, los episodios de otitis media y mastoiditis repetidos solían conducir a la cofosis (sordera).

■ OÍDO INTERNO

El oído interno está compuesto por dos compartimientos laberínticos, uno contenido dentro del otro.

El **laberinto óseo** es un sistema complejo de cavidades y conductos intercomunicados que están en la porción petrosa del hueso temporal. El **laberinto membranoso** está dentro del laberinto óseo y consiste en un sistema complejo de sacos y túbulos pequeños que también forman un espacio continuo limitado por una pared de epitelio y tejido conjuntivo.

En el oído interno se hallan tres espacios llenos de líquido:

- **Espacios endolinfáticos**, que están contenidos dentro del laberinto membranoso. La **endolinfa** del laberinto membranoso tiene una composición semejante a la del **líquido intracelular** (con una concentración alta de K^+ y una concentración baja de Na^+).
- **Espacio perilinfático**, que está entre la pared del laberinto óseo y la pared del laberinto membranoso. La **perilinfa** es de composición similar a la del **líquido extracelular** (con una concentración baja de K^+ y una concentración alta de Na^+).
- **Espacio cortilinfático**, que está dentro del órgano de Corti. Es un espacio intercelular verdadero. Las células que rodean el espacio se parecen vagamente a las de un epitelio absortivo. El espacio cortilinfático está lleno de **cortilinfa**, cuya composición es semejante a la del **líquido extracelular**.

Estructuras del laberinto óseo

El laberinto óseo consiste en tres espacios comunicados que están dentro del hueso temporal.

Los tres espacios del laberinto óseo, como se ilustra en la Figura 25.7, son:

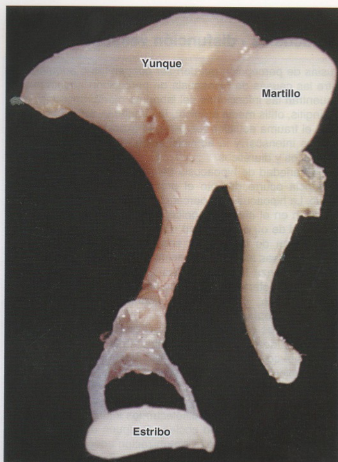


FIGURA 25.6 • **Fotografía de los tres huesecillos del oído humano articulados.** Los tres huesecillos son el martillo, el yunque y el estribo. 30 ×.

- **Conductos semicirculares**
- **Vestíbulo**
- **Cóclea o caracol**

El vestíbulo es el espacio central que contiene el sáculo y el utrículo del laberinto membranoso.

El **vestíbulo** es la pequeña cavidad ovalada que está en el centro del laberinto óseo. El **sáculo** y el **utrículo** del laberinto membranoso están situados en los recesos esférico y elíptico, respectivamente. Los **conductos semicirculares** se extienden hacia atrás desde el vestíbulo y la **cóclea** se extiende hacia adelante. La ventana oval en la que se ubica la base del estribo está en la pared lateral del vestíbulo.

Los conductos semicirculares son espacios tubulares situados dentro del hueso temporal que están dispuestos perpendicularmente uno con respecto al otro.

Tres conductos semicirculares, cada uno de los cuales forma alrededor de tres cuartos de circunferencia, se extienden desde la pared del vestíbulo y retornan a él. Los conductos semicirculares se identifican como anterior (o superior), posterior y lateral (o externo) y están dentro del hueso temporal orientados de manera más o menos perpendicular uno con respecto a otro. Ocupan tres planos del espacio: sagital, frontal y horizontal. El extremo de cada conducto semicircular cerca del vestíbulo está expandido en la forma de una **ampolla** (Fig. 25.8a). Los tres conductos desembocan en el vestíbulo a través de cinco orificios; los conductos semicirculares anterior (superior) y posterior se unen en un extremo para formar la **rama ósea común** (véase la Fig. 25.8a).

La cóclea es una hélice cónica que está en comunicación con el vestíbulo.

La luz de la **cóclea**, al igual que la de los conductos semicirculares, está en continuidad con la del vestíbulo. Se comunica con el vestíbulo del lado opuesto al de los conductos semicirculares. Entre su base y su vértice la cóclea describe dos vueltas y tres cuartos alrededor del cono central de hueso esponjoso llamado **modiolo** (Lámina 108, p. 946). Dentro del modiolo está el ganglio sensitivo denominado **ganglio espiral (ganglio de Corti)**. Un orificio del caracol, la ventana redonda ubicada en su superficie inferior cerca de la base, está cubierto por una membrana delgada (la **membrana timpánica secundaria**).

Estructuras del laberinto membranoso

El laberinto membranoso contiene la endolinfa y está suspendido dentro del laberinto óseo.

• RECUADRO 25.1 Correlación clínica: otosclerosis

La **otosclerosis** es una de las causas más comunes de hipoacusia adquirida. Se ha comunicado que alrededor del 13% de la población estadounidense padece otosclerosis subclínica (otosclerosis histológica); sin embargo, la incidencia de la enfermedad clínica oscila entre el 0,5 y el 1,0%. Las personas con otosclerosis refieren hipoacusia progresiva. Las manifestaciones suelen tornarse obvias entre los 20 y los 45 años. La otosclerosis es una enfermedad ósea metabólica que afecta en forma exclusiva el hueso temporal y los huesecillos del oído y se caracteriza por el remodelado óseo anormal. El estímulo que inicia el remodelado óseo en la otosclerosis aún se desconoce pero estudios recientes asocian este acontecimiento con la infección por el virus del sarampión. El hueso maduro de la región de la ventana oval en la pared medial de la cavidad timpánica, que separa el oído medio del oído interno, es resorbido por osteoclastos y reemplazado por tejido óseo inmaduro (no laminillar) mucho más grueso. Dado que la base del estribo normalmente encaja en la ventana oval y vibra con libertad para permitir la transmisión del sonido hacia el oído interno, el remodelado óseo en esta región produce la fijación del estribo al hueso circundante. El estribo consolidado, o sea inmovilizado en su lugar (anquilosis), no puede vibrar e impide que las ondas sonoras alcancen el espacio de líquido perilinfático del oído interno, lo cual es la causa de la hipoacusia de conducción. El tratamiento de la otosclerosis comprende varias opciones: terapia farmacológica con fluoruros y bifosfonatos para inhibir el remodelado óseo, amplificación de los sonidos mediante audífonos y extirpación quirúrgica del estribo (estapedectomía) con implantación ulterior de una prótesis entre el yunque y la ventana oval. La cirugía suele ser el método más eficaz para manejar la otosclerosis; en más del 90% de los pacientes ocurre la desaparición completa de la hipoacusia de conducción.

• RECUADRO 25.2 Correlación clínica: hipoacusias - disfunción vestibular

Varios tipos de trastornos pueden afectar los sistemas auditivo y vestibular y causar hipoacusia (sordera), vértigo (sensación irreal de rotación) o ambos. La patología auditiva se clasifica en trastornos de conducción y trastornos de percepción. En las **hipoacusias de conducción**, las ondas sonoras sufren un bloqueo mecánico que les impide llegar a los receptores sensoriales auditivos del oído interno. En este tipo de trastorno están comprometidos principalmente el oído externo o estructuras del oído medio. La hipoacusia de conducción es la segunda causa en frecuencia de pérdida de la audición después de la hipoacusia de percepción y suele comprender una reducción del nivel de sonido percibido o la incapacidad de oír los sonidos de poca intensidad. Este tipo de hipoacusia puede deberse a una otitis media (infección del oído medio); en efecto, ésta es la causa más común de hipoacusia temporal en los niños. El líquido que se acumula en la cavidad timpánica de los niños también puede causar trastornos auditivos importantes. Otras causas comunes de hipoacusia de conducción comprenden la acumulación de cerumen o los cuerpos extraños en el conducto auditivo externo o enfermedades que afectan los huesecillos del oído medio (otosclerosis; véase también el Recuadro 25.1). En muchos casos la hipoacusia de conducción puede tratarse en forma médica o quirúrgica y la enfermedad puede no ser permanente.

Las **hipoacusias de percepción** pueden ser causadas por una lesión de las células sensoriales ciliadas en el oído interno, la rama de división coclear del nervio craneal VIII, vías nerviosas dentro del SNC o la corteza auditiva. Más o menos el 90% de las hipoacusias son de este tipo. Las hipoacusias de percepción pueden ser congénitas o adquiridas. Entre las causas de hipoacusia de percepción adquirida se encuentran las infecciones del laberinto membranoso (p. ej., meningitis, otitis media crónica), las fracturas del hueso temporal, el trauma acústico (es decir, la exposición prolongada a ruidos intensos) y la administración de ciertas clases de antibióticos y diuréticos.

Otra variedad de hipoacusia de percepción es la que con frecuencia ocurre durante el proceso natural de envejecimiento. La hipoacusia de percepción no sólo comprende una reducción en el nivel del sonido sino que también afecta la capacidad de oír con claridad o de distinguir el lenguaje. La desaparición de las células sensoriales ciliadas o de las fibras nerviosas asociadas comienza en la espira basal de la cóclea y avanza hacia el vértice según pasa el tiempo. El trastorno característico es la hipoacusia para los sonidos de frecuencia alta, que recibe el nombre de **presbiacusia** (véase presbiopía en la p. 915).

En pacientes seleccionados la utilización de un **implante coclear** puede restablecer parcialmente la función auditiva. El implante coclear es un dispositivo electrónico que consiste en un micrófono, un amplificador y un procesador del habla externos en conexión con un receptor implantado bajo la piel de la región mastoidea. El receptor está conectado a un implante intracoclear de multielectrodos insertado a lo largo de la pared del conducto coclear. Después de un entrenamiento considerable y de la sintonización adecuada del procesador del habla, la audición del paciente puede restablecerse parcialmente en grados diversos que van desde el reconocimiento de sonidos fundamentales hasta la capacidad de conversar.

El **laberinto membranoso** consiste en una serie de sacos y conductos intercomunicados que contienen endolinfa. Está suspendido dentro del laberinto óseo (Fig. 25.8b) y el espacio restante está lleno de perilinfa. Las divisiones del laberinto membranoso son dos: el **laberinto coclear** y el **laberinto vestibular** (Fig. 25.8c).



FIGURA 25.7 • Fotografía de un vaciado del laberinto óseo del oído interno. La porción coclear del laberinto óseo aparece en *azul verdoso*, mientras que el vestíbulo y los conductos semicirculares se ven *rojo anaranjados* (gentileza de la Dra. Merle Lawrence).

El laberinto vestibular contiene:

- Tres **conductos semicirculares membranosos**, que están situados dentro de los conductos semicirculares óseos y se continúan con el utrículo.
- El **sáculo** y el **utrículo**, que están contenidos dentro de recesos en el vestíbulo y se comunican a través del **conducto utriculosacular** membranoso.

El laberinto coclear contiene el **conducto coclear**, que está dentro de la cóclea y es continuo con el sáculo (véanse las Figs. 25.8b y 25.8c).

Células sensoriales del laberinto membranoso

En seis regiones del laberinto membranoso hay células sensoriales especializadas.

Seis regiones sensoriales del laberinto membranoso están compuestas de **células ciliadas** sensoriales y **células de sostén** accesorias. Estas regiones se proyectan desde la pared del laberinto membranoso hacia el interior del espacio endolinfático en cada oído interno (véase la Fig. 25.8c):

- Tres **crestas ampulares** situadas en las ampollas membranosas de los conductos semicirculares. Son sensibles a la aceleración angular de la cabeza (p. ej., cuando se gira la cabeza).
- Dos máculas, una en el utrículo (**mácula del utrículo**) y otra en

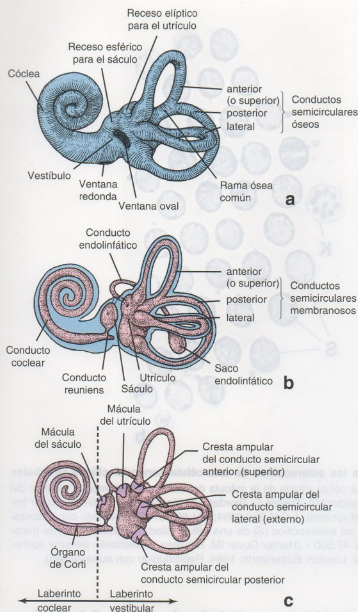


FIGURA 25.8 ● **Diagramas del oído interno humano. a.** En esta vista lateral del laberinto óseo izquierdo se muestran las divisiones del oído interno: el vestíbulo, la cóclea y los tres conductos semicirculares. Están señalados los orificios conocidos como ventana oval y ventana redonda. **b.** Diagrama del laberinto membranoso del oído interno ubicado dentro del laberinto óseo. Se ve cómo el conducto coclear se enrolla en espiral dentro del caracol óseo. El sáculo y el utrículo están dentro del vestíbulo y los tres conductos semicirculares membranosos ocupan su posición dentro de los conductos semicirculares óseos respectivos. En esta vista lateral del laberinto membranoso izquierdo pueden verse el conducto y el saco endolinfáticos. **c.** En esta otra vista del laberinto membranoso izquierdo están señaladas las regiones sensoriales del oído interno para el equilibrio y la audición. Estas regiones son la mácula del sáculo y la mácula del utrículo, las crestas ampulares de los tres conductos semicirculares y el órgano espiral (órgano de Corti) del conducto coclear.

el sáculo (**mácula del sáculo**). Perciben la posición de la cabeza y su movimiento lineal.

- El **órgano espiral de Corti**, que se proyecta en la endolinfa del conducto coclear. Es el receptor del sonido.

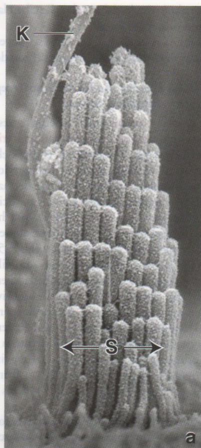
Las células ciliadas son los mecanorreceptores epiteliales del laberinto vestibular y coclear.

Las **células ciliadas** de los laberintos vestibular y coclear funcionan como **transductores mecanoeléctricos**; es decir que convierten la energía mecánica en energía eléctrica, que luego se transmite al encéfalo a través del nervio vestibulococlear. El nombre de células ciliadas proviene del haz organizado de prolongaciones rígidas que hay en su superficie apical. Esta superficie contiene un **haz ciliar** formado por hileras de estereocilios llamados *cilios sensoriales*. Las hileras aumentan su altura en una dirección particular a través del haz (Fig. 25.9). En el sistema vestibular cada célula ciliada tiene un solo cilio verdadero llamado **cinocilio**, que está situado detrás de la hilera de estereocilios más largos (Fig. 25.10). En el sistema auditivo las células ciliadas pierden su cilio durante el desarrollo pero retienen el **cuerpo basal**. La posición del cinocilio (o del cuerpo basal) detrás de la hilera de estereocilios más largos define la polaridad de este haz ciliar asimétrico. En consecuencia, el movimiento de los estereocilios hacia el cinocilio se percibe en forma diferente al movimiento en la dirección opuesta (véase más adelante).

Los estereocilios de las células ciliadas son estructuras rígidas que poseen proteínas de canal transductoras mecanoeléctricas en sus extremos distales.

Los **estereocilios de las células ciliadas** tienen una estructura molecular semejante a la que se describió en la página 110. Filamentos de actina muy juntos vinculados por **fimbrina** y **espina** (proteínas que asocian la actina filamentosa en fascículos) forman el centro de la estructura. La densidad alta de filamentos de actina y el patrón de enlaces cruzados extenso le imparte rigidez al eje o cuerpo del estereocilio. El cuerpo se adelgaza en su extremo proximal cerca de la superficie apical de la célula, donde los filamentos centrales de cada estereocilio están anclados en el velo terminal (placa cuticular). Cuando los estereocilios se desvían, pivotan a la altura de sus extremos proximales como si fuesen bastones rígidos (véase la Fig. 25.10). El examen microscópico electrónico de transmisión del extremo distal libre del estereocilio permite identificar una placa electrodensa en el lado citoplasmático de la membrana plasmática. Esta placa corresponde a la **proteína de canal transductora mecanoeléctrica (TME)**. Una vinculación fibrilar llamada **enlace apical** conecta el extremo del estereocilio con el eje de un estereocilio más largo contiguo (véase la Fig. 25.10). El enlace apical desempeña un papel importante en la activación de los canales TME en los extremos de los estereocilios y en la apertura de canales de transducción de K^+ adicionales en el sitio de su inserción en el eje del estereocilio contiguo (véase la Fig. 25.10). Las estructuras moleculares de los canales de K^+ transductores y de los enlaces apicales todavía no se conocen. Los estereocilios individuales también están conectados por una variedad de enlaces cruzados extracelulares de tipo fibrilar.

En ratones de laboratorio una mutación que afecta el gen codificador de la proteína espina causa síntomas cocleares y vestibulares. Los ratones pierden la capacidad auditiva en la juventud; además, pasan la mayor parte del tiempo andando o girando en círculos. Los estereocilios de estos animales no man-



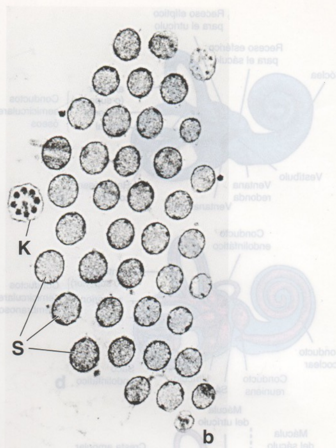


FIGURA 25.9 • Microfotografías electrónicas del cinocilio y de los estereocilios de una célula sensorial ciliada vestibular. **a.** Microfotografía electrónica de barrido de la superficie apical de una célula ciliada de la mácula del utrículo. Obsérvese la relación del cinocilio (*K*) con los estereocilios (*S*). 47.500 × (Rzadzinska AK, Schneider ME, Davies C, Riordan GP, Kachar B. An actin molecular treadmill and myosins maintain stereocilia functional architecture and self-renewal. J. Cell Biol 2004; 164:887-97. Reproducido con autorización). **b.** Microfotografía electrónica de transmisión del cinocilio (*K*) y los estereocilios (*S*) de una célula ciliada vestibular en corte transversal. El cinocilio tiene un diámetro mayor que el de los estereocilios. 47.500 × (Hunter-Duvar IM, Hinojosa R. Vestibule: sensory epithelia. En: Friedmann I, Ballantyne J. Ultrastructural Atlas of the Inner Ear. London: Butterworth; 1984. Reproducido con autorización).

tienen la rigidez necesaria para el funcionamiento adecuado de los canales TME.

Todas las células ciliadas tienen una función receptora básica común.

Parece que todas las células ciliadas del oído interno funcionan a través de la desviación o inclinación (flexión) de sus estereocilios rígidos. La transducción mecanoeléctrica ocurre en los estereocilios que se inclinan hacia su borde más alto (hacia el cinocilio, si lo hay). Este movimiento ejerce tensión sobre los enlaces apicales fibrilares y la fuerza generada se utiliza para abrir **canales iónicos activados mecánicamente** cerca del extremo del estereocilio. Esto permite la entrada de K^+ y causa la despolarización de la célula. Las consecuencias de esta despolarización son la apertura de canales de Ca^{2+} activados por voltaje en la superficie basolateral de las células ciliadas y la secreción de neurotransmisor que genera un potencial de acción en terminaciones nerviosas aferentes. El movimiento en la dirección contraria (hacia el lado opuesto del cinocilio) cierra los canales TME y causa hiperpolarización de la célula receptora. Los medios por los cuales los estereocilios se desvían o se inclinan varían de un receptor a otro y se comentan en las secciones correspondientes a cada región receptora.

En el laberinto vestibular hay dos tipos de células ciliadas.

Ambos tipos de **células ciliadas** están asociados con **terminaciones nerviosas aferentes** y **eferentes** (Fig. 25.10). Las **células ciliadas tipo I** tienen forma de pera con una base redondeada y un cuello delgado. Están rodeadas por un "cáliz" nervioso aferente (terminación dendrítica expandida en forma de copa) y unas pocas fibras nerviosas eferentes. Las **células ciliadas tipo II** son cilíndricas y establecen sinapsis con botones terminales aferentes y eferentes en su región basal (véase la Fig. 25.10).

Receptores sensoriales del laberinto membranoso

Las crestas ampulares son receptores de los movimientos angulares de la cabeza.

La ampolla de cada conducto semicircular contiene una **cresta ampular**, que es un receptor sensorial del movimiento angular de la cabeza (véanse las Figs. 25.8c y 25.11). La cresta ampular es un engrosamiento epitelial transversal que tiene una orientación perpendicular al eje longitudinal del conducto semicircular y está compuesto por células epiteliales ciliadas y células de sostén (Lámina 108, p. 946).

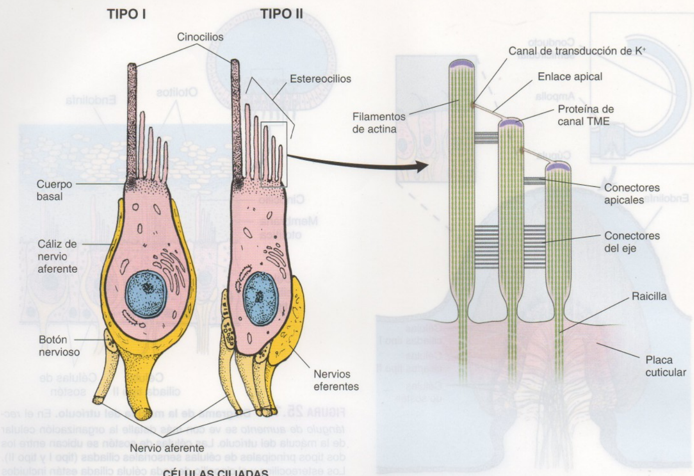


FIGURA 25.10 • **Diagrama de dos tipos de células ciliadas en las regiones sensoriales del laberinto membranoso.** La célula ciliada tipo I tiene forma de pera y una base redondeada. La base está encerrada dentro de una expansión con forma de cáliz de una terminación nerviosa aferente que tiene varios sitios de sinapsis para terminaciones nerviosas eferentes. Obsérvense las especializaciones de la superficie apical de esta célula, que comprenden un cinocilio y varios estereocilios. El citoplasma apical de las células ciliadas contiene un cuerpo basal para la fijación del cilio y un velo terminal para la fijación de los estereocilios. La célula ciliada tipo II es cilíndrica y en su base posee varias terminaciones nerviosas, tanto aferentes como eferentes. Las especializaciones de la superficie apical son idénticas a las de las células tipo I. La organización molecular de los estereocilios incluidos en el *rectángulo* se ilustra en el esquema de la derecha. El enlace apical conecta la membrana plasmática lateral del eje del estereocilio (donde están los canales de transducción de K^+) con el extremo del estereocilio más corto (donde está la proteína de canal transductora mecanoeléctrica [TME]). Obsérvese que el extremo proximal de cada estereocilio está adelgazado y que sus raicillas estrechas se insertan en el velo terminal (placa cuticular) de la célula ciliada. También se muestran varios otros conectores fibrilares entre estereocilios contiguos.

• RECUADRO 25.3 Correlación clínica: vértigo

La sensación de rotación con trastornos del equilibrio (**vértigo**) es el principal signo clínico de una disfunción del sistema vestibular. Las causas del vértigo comprenden infecciones por virus, ciertos fármacos y tumores como el **neurinoma acústico**. Los neurinomas acústicos se desarrollan cerca del conducto auditivo interno o dentro de él y comprimen la rama de división vestibular del nervio craneal VIII o las ramas de la arteria laberíntica. Además, la estimulación excesiva de los conductos semicirculares puede causar vértigo en las personas sanas. De un modo similar, la hiperestimulación del utrículo (al viajar en barco, en automóvil o en avión) puede provocar mareos (sensación vaga de inestabilidad) en algunas personas.

Algunas enfermedades del oído interno afectan tanto la audición como el equilibrio. Por ejemplo, las personas que padecen el **síndrome de Ménière** inician su trastorno con episodios de vértigo y acúfenos (zumbidos) y luego desarrollan una hipoacusia para los sonidos de frecuencia baja. Las causas del síndrome de Ménière están relacionadas con el bloqueo del acueducto coclear, que drena el exceso de endolinfa del laberinto membranoso. El bloqueo de este conducto determina que aumente la presión endolinfática y que se distienda el laberinto membranoso (hidropesía laberíntica).

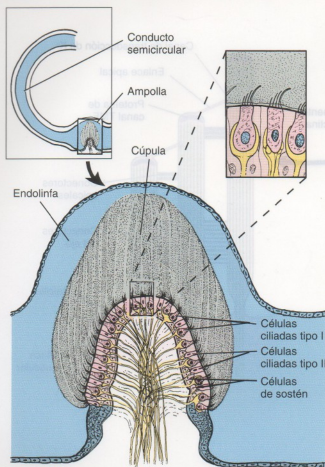


FIGURA 25.11 • Diagrama de la cresta ampular de un conducto semicircular. En el *diagrama grande* y en el *rectángulo de aumento* se muestra la organización celular de la cresta ampular de un conducto semicircular. La cresta ampular está compuesta por células sensoriales ciliadas tipo I y tipo II y por células de sostén. Los estereocilios y el cinocilio de cada célula ciliada están incluidos en la cúpula que se proyecta hacia la pared no sensorial de la ampolla.

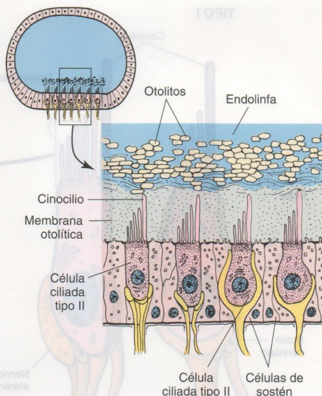


FIGURA 25.12 • Diagrama de la mácula del utrículo. En el *rectángulo de aumento* se ve con más detalle la organización celular de la mácula del utrículo. Las células de sostén se ubican entre los dos tipos principales de células sensoriales ciliadas (tipo I y tipo II). Los estereocilios y el cinocilio de cada célula ciliada están incluidos en la membrana otolítica, sobre la cual se apoyan los otolitos.

Una masa gelatinosa de proteínas y polisacáridos, conocida como **cúpula**, está adherida a las células ciliadas de cada cresta (véase la Fig. 25.11). La cúpula se proyecta dentro de la luz y está rodeada por endolinfa. Durante el movimiento rotatorio de la cabeza, las paredes de los conductos semicirculares óseos y de los conductos semicirculares membranosos se mueven, pero la endolinfa contenida en su interior tiene la tendencia a retrasarse a causa de la inercia. La cúpula, que se proyecta en la endolinfa, sufre una inclinación por la diferencia de movimiento entre la cresta fijada a la pared del conducto y la endolinfa. La desviación de los estereocilios en el espacio estrecho entre las células ciliadas y la cúpula genera impulsos nerviosos en las terminaciones nerviosas asociadas.

Las máculas del sáculo y del utrículo son receptores de gravedad y aceleración lineal.

Las **máculas** del sáculo y del utrículo son engrosamientos inervados del epitelio sensorial que está en contacto con la endolinfa de estas estructuras vestibulares (véase la Fig. 25.8c). Al igual que las crestas, cada mácula está compuesta por células ciliadas tipo I y tipo II, células de sostén y terminaciones nerviosas en asociación con las

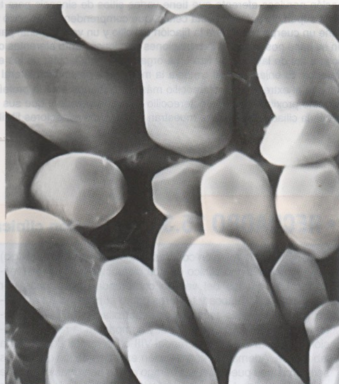


FIGURA 25.13 • Microfotografía electrónica de barrido de otolitos humanos. Cada otolito tiene un cuerpo cilíndrico alargado con tres facetas en cada uno de sus extremos. 5.000 ×.

células sensoriales. **La mácula del sáculo está orientada de manera perpendicular con respecto a la mácula del utrículo. Cuando la persona está erguida, la mácula del utrículo se halla en un plano horizontal, mientras que la mácula del sáculo está en un plano vertical.**

El material gelatinoso de polisacáridos que está sobre las máculas recibe el nombre de **membrana otolítica** (Fig. 25.12). Su superficie externa contiene cuerpos cristalinos de 3 a 5 µm de diámetro compuestos por carbonato de calcio y una proteína (Fig. 25.13). Los otolitos son más pesados que la endolinfa. La superficie externa de la membrana otolítica es la opuesta a la superficie en la que están incluidos los estereocilios de las células ciliadas. La membrana otolítica se mueve sobre la mácula de una manera análoga a aquella por la cual la cúpula se mueve sobre la cresta. Los estereocilios de las células ciliadas son desviados por la gravedad en la persona estacionaria cuando la membrana otolítica y sus otolitos actúan sobre ellos. También se desvían o inclinan durante el movimiento lineal cuando la persona se mueve en línea recta y la membrana otolítica se arrastra sobre los estereocilios a causa de la inercia. En ambos casos el movimiento de la membrana otolítica activa canales TME y despolariza las células ciliadas.

El órgano espiral de Corti es el receptor de las vibraciones sonoras.

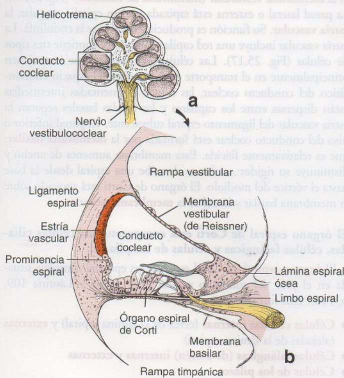


FIGURA 25.14 • Diagrama esquemático de la cóclea. a. Diagrama esquemático de un corte mediomodiolar de la cóclea en el que se ilustra la posición del conducto coclear dentro de las dos vueltas y tres cuartos del caracol óseo. Obsérvese que la rampa vestibular y la rampa timpánica se comunican en la parte apical (helicotrema). **b.** Corte transversal de la espira basal de la cóclea. El conducto coclear y la lámina espiral ósea dividen la cóclea en una rampa vestibular y una rampa timpánica, que contienen perilinfa. El espacio que hay dentro del conducto coclear (rampa intermedia) está lleno de endolinfa. Dentro del conducto coclear está el órgano de Corti (Goodhill V. Ear, Diseases, Deafness, and Dizziness. Hagerstown, Maryland: Harper & Row; 1979. Modificado).

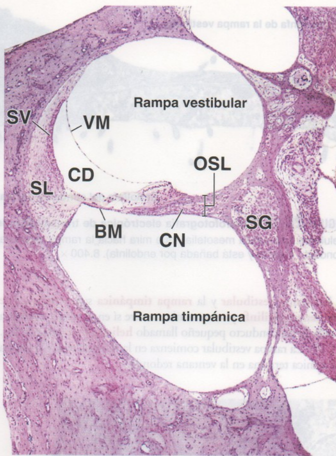


FIGURA 25.15 • Microfotografía de un corte transversal de la cóclea. En esta microfotografía aparece un corte transversal de la espira basal de la cóclea. La lámina espiral ósea (*OSL*) y su continuación membranosa, la membrana basilar (*BM*), así como la membrana vestibular (*VM*), dividen el caracol en tres compartimientos paralelos: la rampa vestibular, el conducto coclear (*CD*) y la rampa timpánica. Tanto la rampa vestibular como la rampa timpánica están llenas de perilinfa, mientras que el conducto coclear contiene endolinfa. Obsérvense las tres paredes del conducto coclear, que corresponden a la membrana basilar (pared inferior), la estría vascular (*SV*) y el ligamento espiral (*SL*) subyacente (pared lateral) y la membrana vestibular (pared superior). El órgano espiral de Corti está apoyado sobre la pared inferior del conducto coclear. Las prolongaciones centrípetas (dendritas) (*CN*) provenientes del órgano de Corti pertenecen a neuronas cuyos somas están en el ganglio espiral (ganglio de Corti) (*SG*). Las prolongaciones centrífugas (axones) de estas neuronas forman la porción coclear del nervio vestibulococlear. 65 ×.

El **conducto coclear** divide la cóclea en tres compartimientos paralelos o rampas:

- **Rampa intermedia**, el compartimiento intermedio de la cóclea
- **Rampa vestibular**
- **Rampa timpánica**

El **conducto coclear forma el compartimiento intermedio del caracol** (Figs. 25.14 y 25.15). Las rampas vestibular y timpánica son los espacios que están por arriba y por abajo del conducto coclear, respectivamente. El conducto coclear (rampa intermedia) es un **espacio lleno de endolinfa** que está en continuidad con la luz del sáculo y contiene el órgano espiral de Corti, el cual está apoyado sobre su pared inferior (véase la Fig. 25.15).

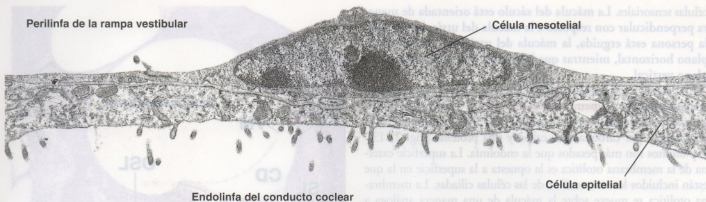


FIGURA 25.16 • **Microfotografía electrónica de transmisión de la membrana vestibular (membrana de Reissner).** Hay dos tipos celulares: una célula mesotelial (que mira hacia la rampa vestibular y está bañada por perilinfa) y una célula epitelial (que mira hacia el conducto coclear y está bañada por endolinfa). 8.400 ×.

La **rampa vestibular** y la **rampa timpánica** son **espacios que contienen perilinfa** y se comunican entre sí en el vértice coclear a través de un conducto pequeño llamado **helicotrema** (véase la Fig. 25.14). La rampa vestibular comienza en la ventana oval y la rampa timpánica termina en la ventana redonda.

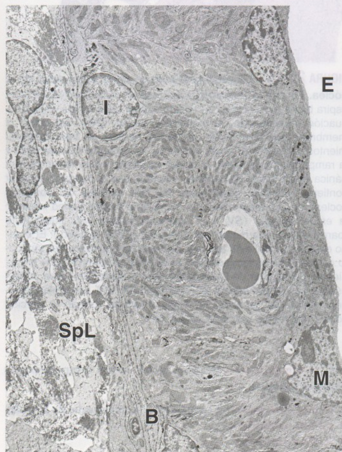


FIGURA 25.17 • **Microfotografía electrónica de transmisión de la estría vascular.** Las superficies apicales de las células marginales (*M*) de la estría están bañadas por la endolinfa (*E*) del conducto coclear. Entre las células marginales y las células basales (*B*) están las células intermedias (*I*). Las células basales separan las demás células de la estría vascular del ligamento espiral (*SpL*). 4.700 ×.

El conducto coclear es un espacio con forma de prisma triangular cuyo ángulo agudo está unido al modiolo.

En un corte transversal el **conducto coclear** tiene forma de triángulo con el ángulo más agudo adherido a una extensión ósea del modiolo, la **lámina espiral ósea** (véase la Fig. 25.15). La pared superior del conducto coclear, que lo separa de la rampa vestibular, es la **membrana vestibular (membrana de Reissner)** (Fig. 25.16). La pared lateral o externa está tapizada por un epitelio singular, la **estría vascular**. Su función es producir y mantener la endolinfa. La estría vascular incluye una red capilar compleja y contiene tres tipos de células (Fig. 25.17). Las células marginales (que intervienen principalmente en el transporte de K^+) tapizan el espacio endolinfático del conducto coclear, las células pigmentadas intermedias están dispersas entre los capilares y las células basales separan la estría vascular del ligamento espiral subyacente. La pared inferior o piso del conducto coclear está formada por la **membrana basilar**, que es relativamente flácida. Esta membrana aumenta de ancho y disminuye su rigidez conforme describe una espiral desde la base hasta el vértice del modiolo. El órgano de Corti está apoyado sobre la membrana basilar y lo cubre la **membrana tectoria**.

El órgano espiral de Corti está compuesto por células ciliadas, células falángicas y células de los pilares.

El **órgano espiral de Corti** es una capa epitelial compleja situada en el piso del conducto coclear (Fig. 25.18 y Lámina 109, p. 948). Está formado por:

- **Células ciliadas internas** (cerca de la lámina espiral) y **externas** (alejadas de la lámina espiral)
- **Células falángicas (de sostén) internas** y **externas**
- **Células de los pilares**

En el órgano de Corti también hay varios otros tipos celulares que tienen nombre pero cuya función se desconoce.

Las células ciliadas están dispuestas en una hilera celular interna e hileras celulares externas.

Las **células ciliadas internas** forman una sola hilera celular a lo largo de las dos vueltas y tres cuartos del conducto coclear. La cantidad de hileras continuas en que se agrupan las **células ciliadas externas** es variable. En la parte basal del caracol hay tres hileras de células ciliadas externas (Fig. 25.19). La cantidad de hileras aumenta gradualmente hasta cinco en el vértice de la cóclea.

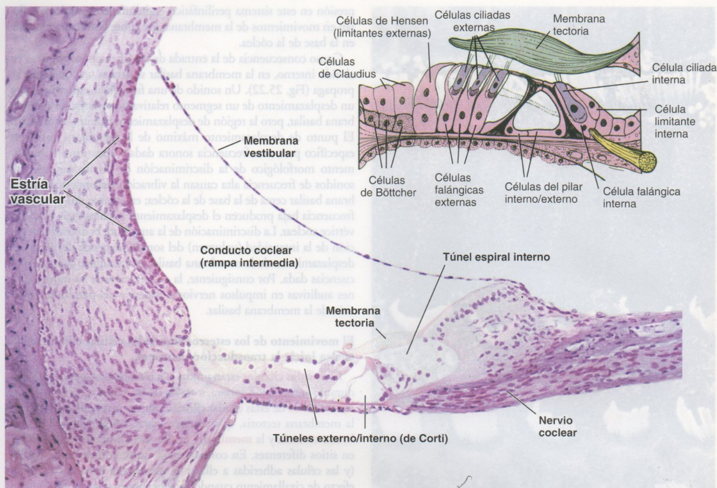


FIGURA 25.18 • **Microfotografía del conducto coclear y del órgano espiral de Corti.** En esta microfotografía del conducto coclear visto con un aumento mediano se muestra la estructura del órgano de Corti. Relaciónese con el **dibujo del ángulo superior derecho**, en el cual están señalados los diversos componentes del órgano espiral. 180 ×. **Dibujo del ángulo superior derecho.** Diagrama de las células sensoriales y de las células de sostén del órgano espiral de Corti. Las células sensoriales están divididas en una hilera interna y tres hileras externas de células ciliadas. Las células de sostén son las células de los pilares interno y externo, las células falángicas internas y externas (de Deiters), las células limitantes externas (células de Hensen), las células limitantes internas, las células de Claudius y las células de Böttcher (Goodhill V. Ear, Diseases, Deafness, and Dizziness. Hagerstown, Maryland: Harper & Row, 1979. Modificado).

Las células falángicas y de los pilares proveen sostén a las células ciliadas.

Las **células falángicas** son células de sostén tanto para las células ciliadas internas como para las externas. Las células falángicas asociadas con las células ciliadas internas las rodean por completo (Fig. 25.20a). Las que están asociadas con las células ciliadas externas sólo rodean completamente su porción basal y envían prolongaciones apicales hacia el espacio endolinfático (Fig. 25.20b). Estas prolongaciones se aplanan cerca de los extremos apicales de las células ciliadas y en conjunto forman una placa completa alrededor de cada célula receptora (Fig. 25.21).

Los extremos apicales de las células falángicas están estrechamente unidos entre sí y a las células ciliadas a través de *zonulae occludentes* complejas. Estas uniones forman la **lámina reticular** que sella el compartimiento endolinfático y lo aísla de los espacios intercelulares verdaderos del órgano de Corti (Figs. 25.18 y 25.20b). El líquido extracelular en este espacio intercelular es la **cortilinfa**. Su composición es semejante a la de los otros líquidos extracelulares y a la de la perilinfa.

Las **células de los pilares** tienen superficies apical y basal anchas que forman placas y un citoplasma angosto. Las células del pilar interno están apoyadas sobre el labio timpánico de la lámina espiral, mientras que las células del pilar externo se sitúan sobre la membrana basilar. Entre ellas queda formado un túnel triangular, el **túnel de Corti (túnel interno)** (véase la Fig. 25.18).

La membrana tectoria se extiende sobre las células del órgano de Corti desde el limbo espiral.

La **membrana tectoria** está adherida medialmente al modiolo. Su borde libre lateral se proyecta sobre el órgano de Corti y establece contacto con él a través de los estereocilios de las células ciliadas. Está formada por haces de colágeno de los tipos II, V y IX, de disposición radial, incluidos en una sustancia fundamental amorfa densa. En asociación con los haces colágenos hay glucoproteínas exclusivas del oído interno, llamadas **otogelina** y **tectorina**. Estas proteínas también se encuentran en las membranas otolíticas que cubren las máculas del sáculo y del utrículo, así como en las cúpulas de las crestas ampulares de los conductos semicirculares.

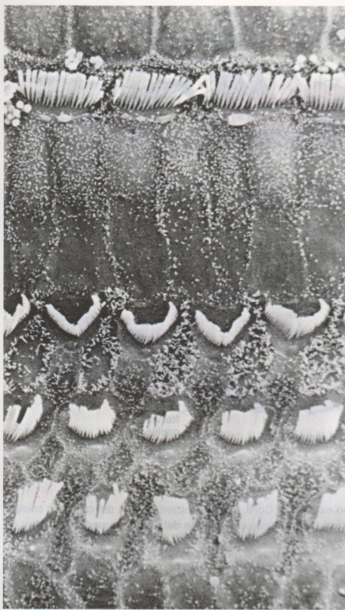


FIGURA 25.19 • Microfotografía electrónica de barrido del órgano espiral de Corti. En esta microfotografía electrónica se muestra la configuración que adoptan los estéreocilios en la superficie apical de las células sensoriales de la única hilera de células ciliadas internas y de las tres hileras de células ciliadas externas del órgano de Corti. 3.250 ×.

Percepción del sonido

Como se describe en la página 929, las ondas sonoras que chocan contra la membrana timpánica se traducen en vibraciones mecánicas simples. Los huesecillos del oído medio transmiten estas vibraciones hacia la cóclea.

En el oído interno las vibraciones de los huesecillos se transforman en ondas en la perilinfa.

El movimiento del estribo en la ventana oval del vestíbulo genera vibraciones u ondas que se propagan en la perilinfa de la rampa vestibular. Las vibraciones se transmiten al conducto coclear (que contiene endolinfa) a través de la membrana vestibular y también se propagan a la perilinfa de la rampa timpánica. Los cambios de presión en este sistema perilinfático-endolinfático cerrado se reflejan en movimientos de la membrana que cubre la ventana redonda en la base de la cóclea.

Como consecuencia de la entrada de las **vibraciones sonoras** en el oído interno, en la membrana basilar se genera una onda que se propaga (Fig. 25.22). Un sonido de una frecuencia específica causa un desplazamiento de un segmento relativamente largo de la membrana basilar, pero la región de desplazamiento máximo es estrecha. El punto de desplazamiento máximo de la membrana basilar es específico para una frecuencia sonora dada y constituye el fundamento morfológico de la discriminación de las frecuencias. Los sonidos de frecuencia alta causan la vibración máxima de la membrana basilar cerca de la base de la cóclea; en cambio, los sonidos de frecuencia baja producen el desplazamiento máximo más cerca del vértice coclear. La discriminación de la amplitud, es decir la percepción de la intensidad (volumen) del sonido, depende del grado de desplazamiento de la membrana basilar en cualquier gama de frecuencias dada. Por consiguiente, la codificación de las informaciones auditivas en impulsos nerviosos depende del patrón de vibración de la membrana basilar.

El movimiento de los estereocilios de las células ciliadas en la cóclea inicia la transducción neuronal.

Las **células ciliadas** están unidas a la membrana basilar, que vibra durante la recepción sonora, a través de las **células falángicas**. Los **estereocilios** de estas células ciliadas a su vez están en contacto con la membrana tectoria, que también vibra. Sin embargo, la **membrana tectoria** y la **membrana basilar** tienen su punto de fijación en sitios diferentes. En consecuencia, entre la membrana basilar (y las células adheridas a ella) y la membrana tectoria ocurre un efecto de cizallamiento cuando las vibraciones sonoras chocan con el oído interno.

Debido a que están insertados en la membrana tectoria, los estereocilios de las células ciliadas son las únicas estructuras que conectan la membrana basilar y su estrato epitelial complejo con la membrana tectoria. El efecto de cizallamiento entre estas dos membranas desvía los estereocilios y, por ende, distorsiona la porción apical de las células ciliadas. Esta desviación activa **canales TME** ubicados en los extremos de los estereocilios y genera potenciales de membrana que se transmiten al encéfalo a través del **nervio coclear** (división coclear del nervio vestibulococlear, nervio craneal VIII).

Inervación del oído interno

El nervio vestibular inerva los receptores sensoriales asociados con el laberinto vestibular.

El **nervio vestibulococlear (nervio craneal VIII)** es un nervio sensitivo especial que tiene dos divisiones: una división vestibular denominada *nervio vestibular* y una división coclear llamada *nervio coclear* o *auditivo.* El **nervio vestibular** está asociado con el equilibrio y transmite impulsos desde los receptores sensoriales ubicados en el laberinto vestibular. En cambio, el **nervio coclear** está asociado con la audición y transmite impulsos desde los receptores sensoriales ubicados en el interior del laberinto coclear (Fig. 25.23).

Los somas de las neuronas bipolares que forman el **nervio vestibular** están ubicados en el **ganglio vestibular (de Scarpa)** en el conducto auditivo interno. Las prolongaciones centrípetas (con función de dendritas) de estas neuronas entran en contacto con las crestas ampulares de los tres conductos semicirculares, la mácula del sáculo y la mácula del utrículo. Las sinapsis se establecen con la base

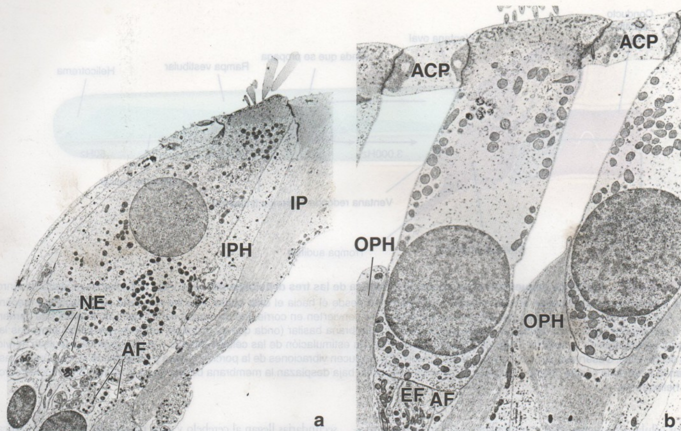
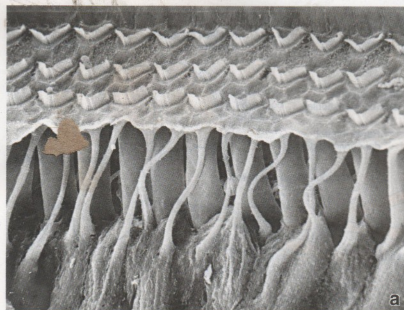


FIGURA 25.20 • **Microfotografías electrónicas de una célula ciliada interna y de células ciliadas externas. a.** Obsérvense la base redondeada y el cuello estrecho de la célula ciliada interna. En la región basal aparecen los extremos (*NE*) de fibras nerviosas aferentes (*AF*) que establecen sinapsis con esta célula sensorial. *IP,* célula del pilar interno; *IPH,* célula falángica interna. 6.300 ×. **b.** Aquí son visibles las terminaciones nerviosas aferentes (*AF*) y eferentes (*EF*) en la base de una célula ciliada externa. La región basal de estas células sensoriales está rodeada por las células falángicas externas (*OPH*). Las prolongaciones apicales de estas últimas forman la placa cuticular apical (*ACP*). Obsérvese que las superficies laterales en el tercio medio de las células ciliadas externas no están rodeadas por células de sostén. 6.300 × (Kimura RS. Sensory and accessory epithelia of the cochlea. En: Friedmann I, Ballantyne J. Ultrastructural Atlas of the Inner Ear. London: Butterworth; 1984. Reproducido con autorización).



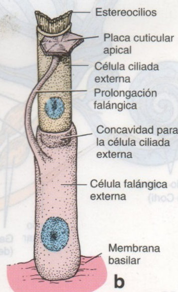


FIGURA 25.21 • **Estructura de la célula falángica externa. a.** Esta microfotografía electrónica de barrido muestra la arquitectura de las células falángicas externas (de Deiters). Cada célula falángica forma un cáliz que rodea la región basal de una célula ciliada externa (receptor sensorial) y extiende su prolongación falángica en dirección apical para formar una placa cuticular apical que también sustenta la célula sensorial. 2.400 ×. **b.** Dibujo esquemático que muestra la relación de la célula falángica externa con la célula ciliada externa.

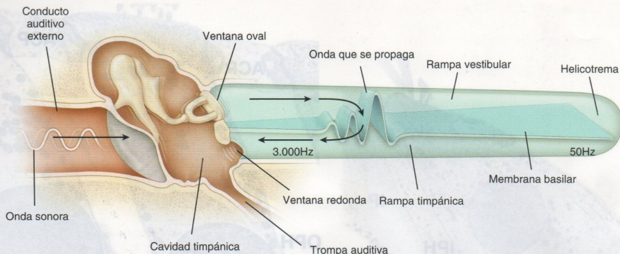


FIGURA 25.22 • **Diagrama esquemático que ilustra la dinámica de las tres divisiones del oído.** Aquí la cóclea se muestra desenrollada. Las ondas sonoras llegan al oído externo y se transmiten desde él hacia el oído medio, que las convierte en vibraciones mecánicas. A la altura de la ventana oval, las vibraciones mecánicas se convierten en corrientes de líquido dentro del oído interno. Las corrientes o vibraciones del líquido causan el desplazamiento de la membrana basilar (onda que se propaga) sobre la que están apoyadas las células sensoriales de la audición. Este desplazamiento produce la estimulación de las células ciliadas y la descarga de impulsos nerviosos desde ellas. Obsérvese que los sonidos de frecuencia alta producen vibraciones de la porción gruesa y estrecha de la membrana basilar en la base de la cóclea, mientras que los sonidos de frecuencia baja desplazan la membrana basilar hacia el vértice de la cóclea cerca del helicotrema.

de las células sensoriales ciliadas vestibulares, en la forma de expansiones caliciales alrededor de las células tipo I o en la forma de bulbos o botones asociados con las células tipo II. Las prolongaciones centrífugas (con función de axones) se introducen en el tronco del encéfalo y finalizan en los núcleos vestibulares. Algunas fibras secundarias llegan al cerebelo y a los núcleos de los nervios craneales III, IV y VI, que inervan los músculos extrínsecos del ojo.

El nervio coclear inerva los receptores sensoriales del órgano espiral de Corti.

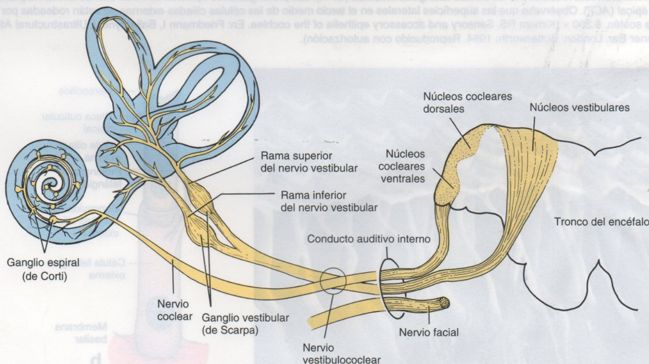


FIGURA 25.23 • **Diagrama que ilustra la inervación de las regiones sensoriales del laberinto membranoso.** Obsérvense las dos partes del nervio vestibulococlear. El nervio coclear transmite los impulsos auditivos desde el conducto coclear, mientras que el nervio vestibular lleva información sobre el equilibrio desde los conductos semicirculares. Los somas neuronales de los que surgen estas fibras sensoriales están ubicados en el ganglio espiral (para la audición) y en el ganglio vestibular (para el equilibrio) (Hawke M, Keene M, Alberti PW. Clinical Otoscopy: A Text and Colour Atlas. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1984. Modificado).

Las neuronas que forman el **nervio coclear** son bipolares y sus somas están en el **ganglio espiral** que se encuentra dentro del modiolo. Las prolongaciones dendríticas de las neuronas del ganglio espiral que provienen del órgano de Corti se introducen en el modiolo a través de orificios múltiples labrados en el hueso. Alrededor del 90% de estas prolongaciones establecen sinapsis con las células ciliadas internas; el 10% restante lo hace con las células ciliadas externas. Los axones de las neuronas bipolares del ganglio espiral forman el nervio coclear que abandona el modiolo y se introduce en el conducto auditivo interno (véase la Fig. 25.23). Desde el conducto auditivo interno el nervio coclear se introduce en el tronco del encéfalo y finaliza en los núcleos cocleares de la médula oblongada. Las fibras nerviosas que parten de estos núcleos llegan a los cuerpos geniculados mediales del tálamo y de estos últimos salen fibras que continúan hasta la corteza auditiva del lóbulo temporal.

Cabe destacar que el órgano de Corti también recibe una cantidad pequeña de fibras eferentes que transmiten impulsos desde el encéfalo y transcurren paralelas a las fibras aferentes ascendentes del nervio vestibulococlear (tracto olivococlear, eferentes cocleares de Rasmussen). Las fibras nerviosas eferentes del tronco del encéfalo pasan por el nervio vestibular y establecen sinapsis con terminaciones aferentes de células ciliadas internas o con la superficie basal de células ciliadas externas. Se cree que las fibras eferentes controlan la entrada de los estímulos auditivos y vestibulares en el sistema nervioso central, al parecer porque potencian algunas señales aferentes y suprimen otras. **La lesión del órgano de Corti, del nervio coclear, de las vías nerviosas o de la corteza auditiva es causa de hipoacusia de percepción de carácter permanente.**

Irrigación del laberinto membranoso

El laberinto membranoso recibe sangre arterial a través de la arteria laberíntica, mientras que la sangre venosa se dirige hacia los senos venosos de la duramadre.

La irrigación del oído externo, del oído medio y del laberinto óseo del oído interno está dada por vasos derivados de las arterias carótidas externas. La **sangre arterial** para los tejidos del laberinto membranoso del oído interno proviene intracranealmente de la **arteria laberíntica**, que es una rama común de la arteria cerebelosa inferior y anterior o del tronco basilar (Fig. 25.24). La arteria laberíntica es un vaso terminal porque no establece anastomosis con otras arterias vecinas. Las ramas de esta arteria siguen con exactitud la distribución de las ramas superior e inferior del nervio vestibular.

El **drenaje venoso** del laberinto coclear está a cargo de las venas modiolares espirales anterior y posterior que se reúnen en la vena modiolar común. La vena modiolar común y la vena vestibulococlear forman la vena del acueducto coclear, que desemboca en el seno petroso inferior. El drenaje venoso del laberinto vestibular se realiza a través de las venas vestibulares que se unen a la vena del acueducto coclear y a través de la vena del acueducto del vestíbulo, que desemboca en el seno sigmoideo.

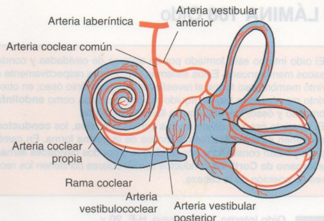


FIGURA 25.24 • **Diagrama de la irrigación del laberinto membranoso del oído interno.** La sangre arterial que llega al laberinto membranoso proviene de la arteria laberíntica, una rama de la arteria cerebelosa inferior y anterior o del tronco basilar (Schuknecht HF. Pathology of the Ear. Cambridge, Massachusetts: Harvard University Press; 1974. Modificado).

El oído interno está formado por un sistema de cavidades y conductos dentro del hueso temporal que contiene un sistema de conductos y sacos membranosos. Estos sistemas se conocen respectivamente como **laberinto óseo** y **laberinto membranoso**. En algunos sitios el laberinto membranoso forma el revestimiento del laberinto óseo; en otros hay una separación entre ambos. Dentro del espacio limitado por el laberinto membranoso hay un líquido acuoso conocido como **endolinfa**. Por fuera del laberinto membranoso, es decir entre los laberintos membranoso y óseo, hay otro líquido llamado **perilinfa**.
El laberinto óseo se divide en tres partes: la **cóclea**, los **conductos semicirculares** y el **vestíbulo**. La cóclea y los conductos semicirculares contienen equivalentes membranosos de la misma forma. En cambio, los componentes membranosos del vestíbulo son de forma más compleja y están constituidos por conductos y por dos cavidades llamadas **sáculo** y **utrículo**. La cóclea posee los receptores para la audición en el **órgano de Corti**; los conductos semicirculares contienen los receptores del movimiento cefálico y el sáculo y el utrículo tienen los receptores de posición de la cabeza.

Oído interno, oído, cobayo, H-E, 20 ×.

En este corte a través del oído interno se ve que toda su cavidad está rodeada por hueso. A causa de su carácter de laberinto, en los cortes el oído interno aparece como un conjunto de cavidades y conductos separados. No obstante, estos espacios se hallan interconectados (aunque los espacios perilinfático y endolinfático permanecen separados). La cavidad más grande es el **vestíbulo** *(V)*. El lado izquierdo de esta cámara *(flecha negra)* conduce a la **cóclea** *(C)*. Justo debajo de la *flecha negra* y hacia la derecha está el ligamento de la ventana oval *(OL)*, que rodea la base del estribo *(S)*. Ambas estructuras se han seccionado en un plano oblicuo y no se ven en su totalidad. El nervio facial *(FN)* está dentro de un túnel óseo a la izquierda del ligamento de la ventana oval. La *flecha blanca* señala la comunicación del vestíbulo con uno de los conductos semicirculares. En el ángulo superior derecho de la microfotografía son visibles cortes transversales del laberinto membranoso que atraviesa los componentes del sistema de conductos semicirculares *(DS)*.

La cóclea o caracol es una estructura en espiral que adopta la forma general de un cono. La muestra que aparece aquí da tres vueltas y media (en el ser humano da dos vueltas y tres cuartos). El corte pasa a través del eje central de la cóclea, que consiste en un tronco óseo llamado **modiolo** *(M)*. Contiene el inicio del nervio coclear *(CN)* y los ganglios espirales *(SG)*. A causa del plano de corte y la disposición en espiral del túnel coclear, éste aparece seccionado transversalmente en siete sitios (recuérdese que describe tres vueltas y media). En la Lámina 109 de este atlas se examinan con más detalle la cóclea y el órgano de Corti.

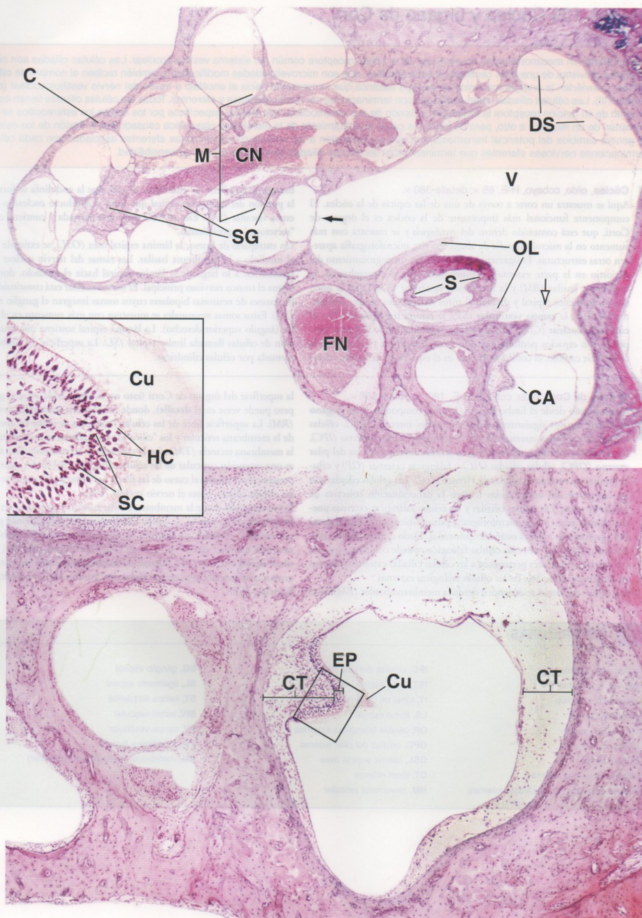
Conducto semicircular, oído, cobayo, H-E, 225 ×.

Aquí se muestra un aumento mayor del conducto semicircular (y de su **cresta ampular** *(CA)*) que aparece en el ángulo inferior derecho de la microfotografía de arriba. El receptor para el movimiento, la cresta ampular (obsérvese sus relaciones en la microfotografía de arriba), está en cada uno de los conductos semicirculares. La superficie epitelial *(Ep)* de la cresta se compone de dos tipos celulares: células sustentaculares (de sostén) y células ciliadas (receptoras). Con el microscopio electrónico se distinguen dos tipos de células receptoras. No es fácil identificar las células receptoras y las células de sostén por características específicas, pero pueden distinguirse según su ubicación (véase el **detalle**) porque las **células ciliadas** *(HC)* están situadas más superficialmente que las células sustentaculares *(SC)*. Sobre el epitelio de la cresta ampular hay una masa gelatinosa llamada cúpula *(Cu)*. Cada célula receptora envía proyecciones de tipo ciliar que quedan inmersas en la profundidad de la sustancia de la cúpula.

El epitelio está apoyado sobre un tejido conjuntivo laxo celular *(CT)*, que también contiene fibras nerviosas asociadas con las células receptoras. Las fibras nerviosas son difíciles de identificar porque no se organizan en haces bien definidos.

REFERENCIAS

C, cóclea
CA, cresta ampular
CN, nervio coclear
CT, tejido conjuntivo
Cu, cúpula
DS, sistema de conductos (del laberinto membranoso)
EP, epitelio
FN, nervio facial
HC, célula ciliada
M, modiolo
OL, ligamento de la ventana oval
S, estribo
SC, célula sustentacular
SG, ganglio espiral
V, vestíbulo
flecha negra, entrada a la cóclea
flecha blanca, entrada a un conducto semicircular


C
M
CN
DS
V
SG
OL
S
FN
CA
Cu
HC
SC
EP
CT
Cu
CT

• **LÁMINA 109** Cóclea y órgano de Corti

La **célula ciliada**, un mecanorreceptor no neuronal, es la célula receptora común del sistema vestibulococlear. Las células ciliadas son células epiteliales provistas de una gran cantidad de **estereocilios**, que son microvellosidades modificadas y también reciben el nombre de **cilios sensitivos**. Convierten la energía mecánica en energía eléctrica que se transmite hacia el encéfalo a través del nervio vestibulococlear (nervio craneal VIII). Las células ciliadas están asociadas con terminaciones nerviosas aferentes y eferentes. Todas las células ciliadas tienen como fundamento de su función receptora la inclinación o flexión de sus estereocilios. Los medios específicos por los cuales los estereocilios se flexionan varían de un receptor a otro, pero en todos los casos el estiramiento de la membrana plasmática causado por la flexión de los estereocilios genera cambios del potencial transmembrana que se transmiten a las terminaciones nerviosas aferentes asociadas con cada célula. Las terminaciones nerviosas eferentes que terminan sobre las células ciliadas sirven para regular su sensibilidad.

Cóclea, oído, cobayo, H-E, 65 ×; detalle 380 ×.

Aquí se muestra un corte a través de una de las espiras de la cóclea. El componente funcional más importante de la cóclea es el órgano de Corti, que está contenido dentro del *rectángulo* y se muestra con más aumento en la microfotografía de abajo. En esta microfotografía aparecen otras estructuras. El ligamento espiral *(SL)* es un engrosamiento del periostio en la parte externa del túnel óseo. Hay dos membranas, la membrana basilar *(BM)* y la membrana vestibular *(VM)*, que se unen con el ligamento espiral y dividen el túnel de la cóclea en tres conductos paralelos: la **rampa vestibular** *(SV)*, la **rampa timpánica** *(ST)* y el **conducto coclear** *(CD)*. Tanto la rampa vestibular como la rampa timpánica son espacios perilinfáticos que se comunican en el vértice de la cóclea. En cambio, el conducto coclear es el espacio del laberinto membranoso y está lleno de endolinfa. Se cree que la endolinfa se forma en la porción del ligamento espiral que mira al conducto coclear, o sea la estría vascular *(StV)*. Ésta se halla muy vascularizada y contiene células "secretoras" especializadas.

Un entrepaño de hueso, la lámina espiral ósea *(OSL)*, se extiende desde el modiolo a la membrana basilar. Las ramas del nervio coclear *(CN)* transcurren a lo largo de la lámina espiral hacia el modiolo, donde se forma el tronco nervioso principal. El nervio coclear está constituido por los axones de neuronas bipolares cuyos somas integran el ganglio espiral *(SG)*. Estos somas neuronales se muestran con más aumento en el **detalle** (ángulo superior derecho). La lámina espiral sostiene una acumulación de células llamada limbo espiral *(SL)*. La superficie del limbo está formada por células cilíndricas.

Órgano de Corti, oído, cobayo, H-E, 180 ×; detalle 380 ×.

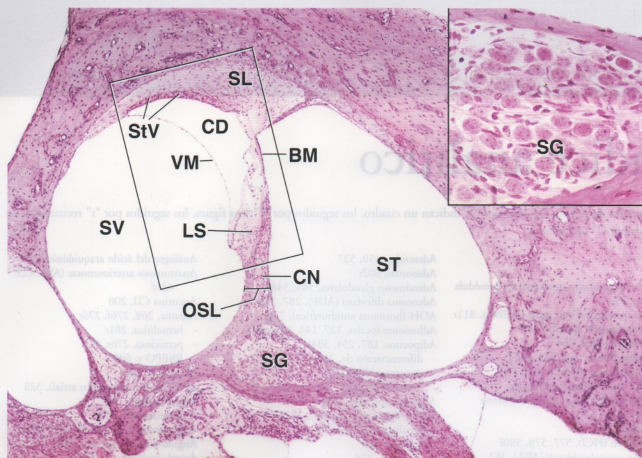
Comenzando desde el limbo espiral *(LS)*, los componentes del **órgano de Corti** son los siguientes: células limitantes internas *(IBC)*, células falángicas y ciliadas internas *(IP&HC)*, células del pilar interno *(IPC)*, (la secuencia continúa, repitiéndose en sentido inverso) células del pilar externo *(OPC)*, células ciliadas (*HC*) y falángicas externas *(OP)* y células limitantes externas o células de Hensen *(CH)*. Las células ciliadas son las receptoras; las otras células reciben la denominación colectiva de *células de sostén*. Las células ciliadas y las células falángicas externas pueden distinguirse en esta microfotografía por su ubicación (véase el **detalle**) y porque sus núcleos están bien alineados. Dado que las células ciliadas están apoyadas sobre las células falángicas, puede concluirse que los tres núcleos superiores pertenecen a las células ciliadas externas y que los tres inferiores son parte de las células falángicas externas.

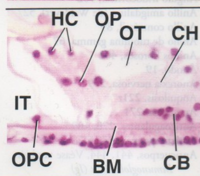
Las células de sostén se extienden desde la membrana basilar *(BM)* hasta la superficie del órgano de Corti (esto no es obvio en la imagen grande pero puede verse en el **detalle**), donde forman una membrana reticular *(RM)*. La superficie libre de las células receptoras se ubica en aberturas de la membrana reticular y los "cilios" de estas células se proyectan hacia la membrana tectoria *(TM)*, con la cual entran en contacto. Esta última es una extensión cuticular de las células cilíndricas del limbo espiral. En preparaciones ideales el curso de las fibras nerviosas puede seguirse desde las células ciliadas hasta el nervio coclear *(CN)*.

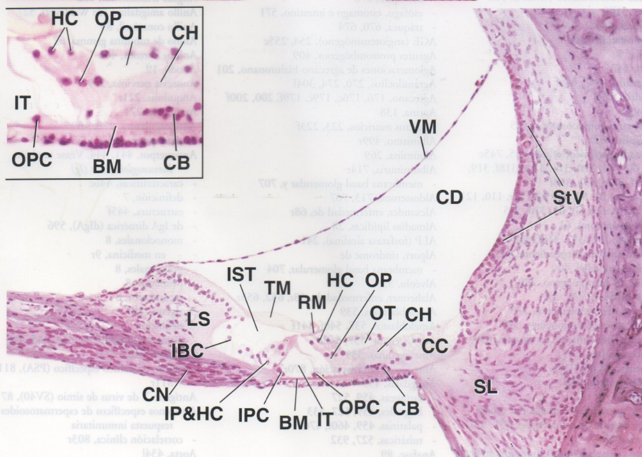
En su recorrido desde la membrana basilar hasta la membrana reticular, los grupos de las células de sostén están separados de los demás grupos por espacios o túneles de trayecto en espiral. Estos túneles reciben los nombres de túnel interno o túnel de Corti *(IT)*, túnel externo (*OT*) y túnel espiral interno (*IST*). Además de las células de sostén hay otros dos grupos celulares adicionales: las células de Claudius *(CC)* y las células de Böttcher *(CB)*.

REFERENCIAS

BM, membrana basilar
CB, células de Böttcher
CC, células de Claudius
CD, conducto coclear
CH, células de Hensen
CN, nervio coclear
HC, células ciliadas
IBC, células limitantes internas
IP&HC, células falángicas y ciliadas internas
IPC, células del pilar interno
IST, túnel espiral interno
IT, túnel de Corti (túnel interno)
LS, limbo espiral
OP, células falángicas externas
OPC, células del pilar externo
OSL, lámina espiral ósea
OT, túnel externo
RM, membrana reticular
SG, ganglio espiral
SL, ligamento espiral
ST, rampa timpánica
StV, estría vascular
SV, rampa vestibular
TM, membrana tectoria
VM, membrana vestibular (de Reissner)


SL
StV
CD
VM
BM
SV
LS
CN
OSL
SG
ST
SG


HC
OP
OT
CH
IT
OPC
BM
CB


VM
CD
StV
IST
TM
HC
OP
RM
OT
CH
LS
CC
IBC
CN
IP&HC
IPC
BM
IT
OPC
CB
SL

Índice analítico

Los números de página seguidos por "c" indican un cuadro, los seguidos por "f" una figura, los seguidos por "r" recuadro, y los seguidos por "l" una lámina.

A

B

C

F

G

H

M

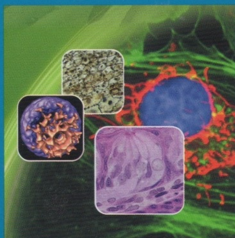
P

Q

R

T

Ross • Pawlina



Histología

Texto y Atlas color con Biología Celular y Molecular

6ª EDICIÓN

Ya convertida en una obra de referencia de la especialidad, la sexta edición de *Histología: Texto y Atlas color con Biología Celular y Molecular* continúa con su tradición de ofrecer a los estudiantes de medicina, odontología y otras ciencias de la salud una introducción textual y visual a la histología correlacionada con la biología celular. Su combinación única de texto y figuras proporciona una descripción concisa pero meticulosa de los principios histológicos, complementada con ilustraciones y fotografías que destacan las características principales de la anatomía microscópica. Esta nueva edición incorpora los siguientes cambios:

- **Actualización de los contenidos**, que reflejan los avances más recientes de la biología celular y molecular, e **inclusión de nuevos temas** como la estructura y función de los cilios primarios y la biología celular de las células endoteliales y los receptores del gusto, entre otros.
- **Nuevo diseño del libro**, que proporciona un acceso más fácil a los conceptos importantes y la información esencial mediante, por ejemplo, encabezados introductorios para destacar los términos clave y el uso de distintos colores que identifican contenidos específicos, como el azul para la información médica.
- **Características pedagógicas** perfeccionadas y renovadas, con mejoras relevantes respecto de la edición anterior:
  - Nuevos **cuadros** y revisión de los existentes para facilitar el aprendizaje y el repaso sin necesidad de una memorización estricta de los datos. Entre ellos, se distinguen uno que reseña las especializaciones de la región apical de las células epiteliales y otro que presenta las características del tejido adiposo.
  - Nuevos **recuadros de correlaciones clínicas y consideraciones funcionales** en cada capítulo, con información clínica relacionada con los síntomas, microfotografías de tejidos u órganos enfermos, breves descripciones histopatológicas y conceptos sobre el tratamiento de las enfermedades específicas.
  - Más **láminas del atlas** con su correspondiente referencia en el texto, lo que permite vincular la información con las figuras ubicadas al final de los capítulos. En especial, se destaca el rediseño de las láminas sobre tejido sanguíneo para mostrar tanto las formas maduras de las células de la sangre como las etapas por las cuales pasan durante la hematopoyesis.
- **Nuevas ilustraciones**, entre las cuales sobresalen las microfotografías y las imágenes clínicas que complementan la información de los recuadros de "Correlación clínica", numerosas microfotografías digitales de alta resolución, así como también figuras redibujadas para otorgar mayor claridad al texto y mejorar la presentación conceptual de los contenidos. Además, el código de color uniforme utilizado en todas las ilustraciones favorece la memoria visual y facilita el aprendizaje.

El diseño a todo color, su rico enfoque pedagógico y las hermosas ilustraciones cuidadosamente seleccionadas harán de esta obra una herramienta invalorable que estimulará e involucrará al estudiante en el proceso de aprendizaje, y guiará a los docentes en la preparación de sus clases.

ISBN: 978-950-06-0322-5



EDITORIAL MEDICA panamericana